
**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA/PEDIATRIA E
SAÚDE DA CRIANÇA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

FRANCINE HARTMANN

**AVALIAÇÃO DA PRODUÇÃO E FUNÇÃO SURFACTANTE DE
LACTENTES COM BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA GRAVE**

**PORTO ALEGRE
2012**

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

**AVALIAÇÃO DA PRODUÇÃO E FUNÇÃO SURFACTANTE
DE LACTENTES COM BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA
GRAVE**

FRANCINE HARTMANN

francine.pediatria@gmail.com

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de
Medicina da PUCRS para obtenção do título de
Mestre em Saúde da Criança.

Orientador: Prof. Dr. Renato Machado Fiori

Co-orientador: Prof. Dr. Humberto Holmer Fiori

Prof. Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia

Porto Alegre, 2012

FICHA CATALOGRÁFICA

H333a Hartmann, Francine

Avaliação da produção e função surfactante de lactentes com bronquiolite viral aguda grave / Francine Hartmann. - Porto Alegre : PUCRS, 2012.

58f.: il. tab. Inclui um artigo científico para submissão à publicação.

Orientador: Prof. Dr. Renato Machado Fiori.

Co-orientadores: Prof. Dr. Humberto H. Fiori; Prof. Dr. Pedro Celiny R. Garcia.

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

1. PEDIATRIA. 2. BRONQUIOLITE. 3. UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA. 4. LACTENTE. 5. SURFACTANTES PULMONARES.
I.Fiori, Renato Machado. II. Fiori, Humberto H. III. Garcia, Pedro Celiny R. IV. Título.

C.D.D. 618.9223

C.D.U. 616.233-053.3

N.L.M. WF 600

Vanessa Gomes Pinent
Bibliotecária CRB 10/1297

MESTRANDA: Francine Hartmann

ENDEREÇO: Rua Luzitana, 815/303 – Bairro: Higienópolis

CEP: 90520-080 – Porto Alegre, RS.

E-mail: francine.pediatria@gmail.com

ÓRGÃO FINANCIADOR: CNPQ – BOLSA

CONFLITO DE INTERESSE: NENHUM

"Você nunca sabe que resultados virão da sua ação. Mas se você não fizer nada, não existirão resultados."

Mahatma Gandhi

"O que guardas contigo, perdes! O que passas adiante, guarda para sempre."

Axel Munthé

Dedicatória

Aos meus pais Darlei e Luiza, pelo apoio, educação e exemplo.

Ao Hugo, pelo amor, companheirismo e compreensão.

AGRADECIMENTOS

Ao **Dr. Renato Machado Fiori**, meu orientador, pela oportunidade de aprendizado, pela paciência, amizade e dedicação, pelo apoio e incentivo constantes e, sobretudo, pelo exemplo diário de cordialidade e excelência.

Ao **Dr. Humberto Holmer Fiori**, pelo incentivo constante, pela amizade, disponibilidade e apoio durante as coletas;

Ao **Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia**, pela amizade, dedicação e disponibilidade, pela oportunidade de monitoria e aprendizado.

Ao **CNPQ**, pela bolsa de pesquisa.

Ao **Dr. Jefferson Pedro Piva** e ao **Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia**, por acolher e incentivar esse trabalho na UTIP do Hospital São Lucas da PUC-RS.

Ao fisioterapeuta e amigo **Rodrigo Silva da Silva**, pela constante ajuda, amizade e incentivo.

A toda **Equipe da UTIP do HSL-PUCRS** (corpo clínico, residentes, fisioterapeutas, enfermeiras, técnicas em enfermagem), pelo convívio diário, cordialidade, e apoio nas coletas.

A toda **Equipe do Laboratório de Hematologia do HSL-PUCRS**, pela atenção, dedicação e ajuda.

Ao **Dr. João Cyrus Bastos** e a **Dra. Maria Cristina Smania**, por além de abrirem as portas do bloco cirúrgico, estarem sempre disponíveis a ajudar durante as coletas.

Ao **Dr. Matteo Baldisserotto**, pela ajuda e cuidadosa análise dos estudos radiográficos.

À **Carla Rothmann** e **Ana Cardoso**, pela amizade, gentileza, e apoio constante durante esse período.

À professora e amiga, **Talitha Comaru**, por acreditar no meu potencial, por me apresentar esse sonho, me ensinar e apoiar sempre.

À professora e amiga, **Claudia Moraes Trevisan**, por dividir comigo esse sonho, pela grande amizade e pelo incentivo, apoio e aprendizado constante.

Aos meus primos, afilhados e amigos, **Marina Fink e Sergio Saraiva**, pelo incentivo constante, e por terem me acolhido, carinhosamente, em Porto Alegre.

Às amigas **Leticia Dalforno Fleig e Larissa Sábbado Flores**, por todas às vezes que me escutaram, incentivaram e ajudaram durante esse período.

Ao amigo **Vinícius Gonçalves Bastos**, pela incansável amizade, pelo companheirismo, longas conversas, dividindo dúvidas, indignações e conquistas, e também, por ter me apresentado o R.U. da PUCRS.

Aos **colegas** do Curso de Pós-Graduação, pelo convívio e amizade, compartilhando dúvidas, angústias e conquistas ao longo deste período.

A todos os **professores do Curso de Pós-Graduação**, que de uma forma ou de outra, contribuíram para o meu crescimento e aprendizado.

A todos meus **amigos e familiares**, por sempre me apoiar e incentivar.

Aos **pacientes e seus responsáveis**, pela participação neste estudo, um agradecimento especial.

E por fim, agradeço as três pessoas mais importantes na minha vida, o **meu pai, Darlei**, a **minha mãe, Luíza**, e o **meu companheiro, Hugo**, pelo amor, paciência, tranquilidade e compreensão durante todo esse período.

RESUMO

Objetivos: avaliar a produção e função surfactante através da contagem de corpos lamelares (CCL) e do teste das microbolhas estáveis (TME) em lactentes com bronquiolite viral aguda grave em ventilação mecânica.

Delineamento: estudo transversal controlado.

Pacientes: vinte e sete lactentes em ventilação mecânica, com ≤ 12 meses de idade foram incluídos no estudo. Dezesesseis lactentes com diagnóstico de bronquiolite viral aguda. Onze pacientes com pulmões normais, submetidos a cirurgia ou outra condição médica, sem pneumopatia detectada, foram utilizados como controle.

Mensurações: contagem de corpos lamelares e o teste das microbolhas estáveis

Intervenções: o fluído pulmonar foi coletado durante a aspiração traqueal de rotina. CCL foi realizada por um contador de células automático. A amostra de secreção traqueal foi congelada a -20°C até ser descongelado para realização do teste após 48-96 horas. No momento da análise, a amostra era colocada em uma solução de dithiothreitol (10mg/ml) em uma proporção de 1 parte do aspirado traqueal para 6 partes da solução, agitada em vórtex por 10 segundos, e aspirada pelo contador de células. O TME foi realizado de maneira cegada de acordo com o método descrito por Pattle et al.

Resultados: no grupo bronquiolite a CCL era significativamente menor do que no grupo controle: mediana (intervalo interquartil) 130.000 (61.250 – 326.250) corpos lamelares (CL)/ μL vs. 609.000 (322.000 – 917.000) CL/ μL ; $p=0.005$. O TME também era significativamente menor no grupo bronquiolite: mediana (intervalo interquartil) 10 (2 - 13) microbolhas estáveis (MBE)/ mm^2 vs. 304 (140 - 510) MBE/ mm^2 ; $p<0.001$.

Conclusões: os dados sugerem que os lactentes com bronquiolite viral aguda grave apresentam diminuição na produção e função surfactante. Nós especulamos que estes testes simples poderiam avaliados para a possibilidade de identificar os lactentes com bronquiolite viral aguda que se beneficiariam com a terapia com surfactante.

Descritores: unidade de terapia intensiva pediátrica, bronquiolite, pediatria, surfactante pulmonar

ABSTRACT

Objectives: To evaluate surfactant production and function through lamellar body count (LBC) and stable microbubble test (LBC) in infants with severe bronchiolitis in mechanical ventilation.

Design: Controlled cross-sectional study.

Setting: Pediatric intensive care unit.

Local: unidade de terapia intensiva pediátrica.

Patients: Twenty seven infants on mechanical ventilation, with ≤ 12 months of age were included in the study. Sixteen infants with the diagnosis of bronchiolitis. Eleven patients with normal lungs, submitted to surgery or another medical condition, without pneumopathy detected, were used as controls.

Interventions: Lung fluid was collected during routine tracheal aspiration. Lamellar body count was performed in an automated cell counter. Tracheal samples were kept frozen at -20°C until thawed for testing after 48 to 96 hours. At the moment of the analysis the samples were placed in a dithiothreitol solution (10mg/ml) at a ratio of 1 part of tracheal aspirate to 6 parts of the solution, vortexed for 10 seconds, and aspirated by the cell counter. All results were multiplied by 7. Stable microbubble test was performed in a blinded way according to the method described by Pattle et al.

Measurements: Lamellar body count and stable microbubble test.

Main Results: In the bronchiolitis group LBC was significantly lower than in the control group: median (interquartile range) 130,000 (61,250 – 362,250) lamellar bodies (LB)/ μL vs. 609,000 (322,000 – 917,000) LB/ μL ; $p=0.005$. The SMT was also significantly lower in the bronchiolitis group: median (interquartile range) 10 (2 – 13) microbubbles (MBE)/ mm^2 vs. 304 (140 - 510) MBE/ mm^2 ; $p<0.001$.

Conclusions: The data suggest that infants with bronchiolitis have reduced surfactant production and function. We speculate that these simple tests could be evaluated for the possibility to identify infants with bronchiolitis who will benefit from surfactant replacement therapy.

Key-Words: Intensive Care Units, Pediatric; Bronchiolitis; Pediatrics; Pulmonary Surfactant

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO III

- Figura 1. Boxplot da contagem de corpos lamelares (CCL/ μL) nos lactentes do grupo bronquiolite e do grupo controle.....47
- Figura 2. Boxplot da contagem de microbolhas estáveis (MBE/ mm^2) nos lactentes do grupo bronquiolite e do grupo controle.....47
- Figura 3. Curva ROC (receiver operating characteristic) da contagem de corpos lamelares (CCL) e teste das microbolhas estáveis (TME) para o diagnóstico de bronquiolite. AAC: área abaixo da curva; IC: intervalo de confiança.48
-

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO I

Tabela 1. Resumo dos Estudos Usando Surfactante Pulmonar no Tratamento de Bronquiolite Viral Aguda Grave.....	23
--	----

CAPÍTULO II

Tabela 1. Resumo dos Estudos Usando Surfactante Pulmonar no Tratamento de Bronquiolite Viral Aguda Grave.....	36
--	----

CAPÍTULO III

Tabela 1. Características dos pacientes	45
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

CCL	Contagem dos Corpos Lamelares
CL	Corpos Lamelares
DTT [®]	Dithiotreitol [®]
FiO ₂	Fração Inspirada de Oxigênio
FR	Frequência respiratória
HCO ₃	Bicarbonato
HSL-PUCRS	Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
IQ	Intervalo interquartil
L/E	Leticina/Esfingomiélin
LBA	Lavado Broncoalveolar
LBC	Lamellar Body Count
MBE	Microbolhas Estáveis
MBE/mm ²	Microbolhas Estáveis por Mililitro Quadrado
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
meSH	Descritores
PaCO ₂	Pressão parcial de gás carbônico arterial;
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio arterial;
PEEP	Pressão positiva no final da expiração (positive end expiratory pressure);
PIM	Índice de Mortalidade Pediátrica
PIP	Pico Inspiratório de Pressão
PO	Pós operatório imediato
Sat O ₂	Saturação de oxigênio
Scielo	Web of Science Electronic Library Online
SDR	Síndrome do Desconforto Respiratório

SMT	Stable Microbubble Test
TME	Teste das Microbolhas Estáveis
Tvasoa	Tempo de uso de drogas vasoativas
UTIN	Unidades de Tratamento Intensivo Neonatais
UTIP	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica
VM	Ventilação Mecânica
VPP	Valor Preditivo Positivo
VSR	Vírus Sincicial Respiratório

SUMÁRIO

CAPÍTULO I

1 INTRODUÇÃO.....	16
1.1 JUSTIFICATIVA	22
1.2 OBJETIVOS	24
1.2.1 Objetivo Geral	24
1.2.2 Objetivos Específicos	24
1.3 REFERÊNCIAS	25

CAPÍTULO II

2 ARTIGO DE REVISÃO	29
---------------------------	----

CAPÍTULO III

3 ARTIGO ORIGINAL.....	39
------------------------	----

CAPÍTULO IV

4 CONCLUSÕES.....	54
-------------------	----

ANEXO

ANEXO - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	56
---	----

CAPÍTULO I

1 INTRODUÇÃO

A função surfactante em lactentes com bronquiolite viral aguda tem sido pouco estudada, considerando-se a possível redução da função devido à presença de várias substâncias inibidoras derramadas nas vias aéreas terminais.

A bronquiolite viral aguda é conhecida como a infecção respiratória mais frequente em lactentes e crianças até 3 anos de idade, com o pico de incidência abaixo dos 12 meses, ocasionando inflamação e obstrução dos bronquíolos. De acordo com uma das estimativas da Organização Mundial da Saúde ocorrem cerca de 64 milhões de casos no mundo a cada ano, sendo que entre 15 a 35% destas crianças requerem cuidados intensivos. É a mais frequente causa de hospitalização entre lactentes e crianças.¹⁻⁵ O seu principal agente etiológico é o vírus sincicial respiratório (cerca de 50 a 80% das vezes), mas a bronquiolite viral aguda também pode ser ocasionada pelo vírus da influenza, da parainfluenza, pelo adenovírus, entre outros.^{2, 5-8}

Clinicamente a bronquiolite viral aguda inicia-se por uma fase de coriza e febre. À medida que a doença progride podem surgir tosse, chiado e dispnéia e, com o agravamento do quadro respiratório, tornam-se evidentes sinais de dificuldade respiratória como a taquipnéia, tiragem, gemido expiratório e, menos frequentemente, cianose. Lactentes nos primeiros meses

de vida, crianças com antecedentes de prematuridade e/ou de baixo peso ao nascimento podem apresentar episódios de apnéia.^{2, 7}

Fisiopatologicamente, ocorre a invasão e replicação viral nas células epiteliais ciliadas das vias respiratórias superiores, posteriormente, a infecção progride pelas vias respiratórias inferiores afetando, sobretudo, os bronquíolos. Assim, a infecção viral provoca inflamação dos bronquíolos, sendo as principais características patológicas a necrose das células epiteliais ciliadas, infiltração peribrônquica por células inflamatórias de predomínio linfocítico, edema da mucosa e submucosa, aumento da secreção de muco e, obstrução do lúmen dos bronquíolos.

Em crianças com bronquiolite viral aguda grave foram relatadas alterações na composição e função surfactante.^{2, 9, 10} Estas alterações podem levar a um aumento da tensão superficial nas vias aéreas terminais, causando colapso alveolar e aumento da permeabilidade capilar. A administração de surfactante exógeno poderia ser uma terapêutica potencial para estabilizar os bronquíolos terminais e alvéolos e melhorar as trocas gasosas.¹¹

Estudos têm demonstrado redução nos níveis de SP-A, SP-B, SP-D, fosfolipídios e imaturidade no teste do *clickno* aspirado traqueal de lactentes com bronquiolite viral aguda grave.^{10, 12, 13} Em uma metanálise para a Biblioteca Cochrane,¹⁴ foram selecionados apenas três estudos em que foi administrado surfactante exógeno em lactentes com bronquiolite. Individualmente esses estudos demonstraram pequenos benefícios da administração de surfactante sobre mecânica pulmonar e oxigenação. Porém, em nenhum destes estudos, a avaliação do sistema surfactante dos pacientes tratados foi realizada.

Entre os testes para avaliação da produção do surfactante incluem-se, entre outros, a relação lecitina/esfingomielina (L/E), a dosagem da fosfatidilcolina saturada, a dosagem do fosfatidilglicerol, o perfil dos fosfolipídios, a dosagem das proteínas específicas do surfactante

e a contagem dos corpos lamelares (CCL). Já os testes de função surfactante incluem os que medem a tensão superficial através do surfactômetro de bolha cativa ou bolha pulsante, o teste do *click*, e o teste das microbolhas estáveis (TME), entre outros.

A CCL e o TME têm sido amplamente utilizados em Unidades de Tratamento Intensivo Neonatais (UTIN), inclusive em nosso serviço, para a avaliação da maturidade pulmonar e assim auxiliar na decisão do uso de surfactante exógeno. Podem ser realizados no líquido amniótico, no aspirado traqueal e gástrico, mostrando boa performance em todos estes fluidos.

O TME desenvolvido por Pattle et al.,¹⁵ depende da capacidade das secreções que contêm surfactante, de formar bolhas estáveis com menos de 15 micrômetros. A contagem destas microbolhas estáveis (MBE) avalia a maturidade da função surfactante. O teste pode ser realizado em líquido amniótico, no aspirado gástrico ou no aspirado traqueal de recém-nascidos. A técnica consiste em produzir bolhas na secreção a ser analisada. Uma amostra de 40µL do material coletado é aspirada através de uma pipeta de Pasteur (*Brand GmbH, Wertheim, Germany*) com 11,5 cm de comprimento e 1mm de diâmetro, acoplada a uma borracha de pipetar de 2ml, e colocada sobre a lâmina micrométrica (*Neubauer Improved Bright-Line, Optik Labor, Germany*) sem a lamínula. Segurando a pipeta verticalmente, com a ponta quase tocando a lâmina, a amostra é aspirada e expelida rapidamente durante 20 vezes. Então é expelida sobre a lâmina, que é rapidamente invertida (formando uma gota suspensa), e colocada sob um microscópio binocular. Após 4 minutos, a área de contagem é examinada sob ampliação de 10 vezes (10X10), e as microbolhas – bolhas com diâmetro <15µm – são contadas. Cinco dos 25 quadrados formando 1mm² são contadas (um quadrado em cada quadrante e o quadrado central). Se houver menos de 200 microbolhas estáveis por mm², toda a área de 1mm² é considerada.^{16, 17}

Chida et al. avaliaram a utilidade do TME para prever o desenvolvimento da Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR) em comparação com outros testes (L/E, a dosagem da fosfatidilcolina dessaturada, da lecitina, e das proteínas específicas do surfactante), no líquido amniótico de 40 grávidas entre 23-35 semanas de gestação, 12h antes do parto. A acurácia do TME era similar a dos outros testes, porém apresentava um valor preditivo positivo (VPP) de 100%.¹⁸ O mesmo grupo também observou que, o mesmo teste realizado no aspirado gástrico no momento do nascimento, apresentava um VPP de 96%.¹⁹

Teeratakulpisarn et al.²⁰ realizaram o teste no aspirado gástrico de recém-nascidos, utilizando um ponto de corte ≤ 20 microbolhas estáveis por milímetro quadrado (MBE/mm²), obtendo uma sensibilidade e uma especificidade em torno de 95% e um valor preditivo negativo acima de 99% para identificar recém-nascidos com deficiência de surfactante.

Em um estudo desenvolvido nesta instituição,²¹ em que foi utilizado o TME no aspirado gástrico de recém-nascidos entre 24 e 34 semanas de gestação, foi encontrada uma sensibilidade de 83% e uma especificidade de 85% para o diagnóstico de SDR, utilizando-se um ponto de corte ≤ 15 MBE/mm². Em outro estudo, Fiori et al. administraram surfactante exógeno em todos os neonatos que apresentavam <25 MBE/mm², sendo que apenas 3 dos 44 pacientes que apresentavam ≥ 25 MBE/mm² precisaram de terapia de resgate (administração de surfactante exógeno), sugerindo que o TME pode auxiliar no uso da terapia como medida profilática.²² Um recente estudo de nosso grupo de pesquisa, mostrou que o TME no aspirado gástrico apresenta boa sensibilidade e especificidade (94% e 86%, respectivamente) para prever SDR em prematuros.¹⁶

Ao comparar a acurácia do TME com a acurácia da dosagem da SP-A, no aspirado traqueal de neonatos para o diagnóstico de SDR, Boo et al. observaram que o TME tem maior acurácia para o diagnóstico da doença (94.6% vs. 82.4%) e uma maior área abaixo da curva

ROC (0.97 vs. 0.89).²³ Dois estudos realizados nesta instituição, com amostras de secreção traqueal para o diagnóstico de SDR mostraram uma sensibilidade superior a 89% e uma especificidade superior a 98%.^{17, 24}

Os corpos lamelares (CL) são estruturas produzidas pelos pneumócitos II, onde são estocadas as substâncias surfactantes que serão lançadas nos alvéolos pulmonares. ACCL é um método rápido, de baixo custo, que não é observador-dependente, pois a contagem é feita em um contador de células utilizado rotineiramente para medidas hematimétricas. Como os CL têm o mesmo diâmetro das plaquetas o que for contado como plaquetas pela máquina considera-se como a CCL, desde que o fluido analisado não contenha sangue. A CCL é realizada através de um contador automático de células (na nossa instituição é utilizado o *Sysmex XT-1800i - Sysmex, Japan*). Amostras traqueais (25 - 50µL) são diluídas em um agente de liquefação (Dithiotreitol[®] [DTT[®]]), sem centrifugação. Para executar a CCL, uma solução de 10mg/mL de DTT[®] (*Invitrogen, California, EUA*), em água destilada, é preparada com antecedência e mantida congelada a -20°C em tubos de Eppendorf até o uso. As amostras são colocadas em um tubo de ensaio contendo a solução de DTT[®] em uma proporção de uma parte de secreção traqueal para seis partes de DTT[®]. Esta amostra é agitada por 10 segundos e o material é aspirado pelo contador automático de células. O valor obtido como plaquetas é registrado como o número de corpos lamelares e os resultados são multiplicados por 7 para corrigir a diluição.^{16, 17}

A CCL no líquido amniótico tem sido amplamente utilizada para prever a maturidade pulmonar fetal.²⁵ O primeiro estudo de CCL em líquido amniótico foi realizado por Dubin em 1989.²⁶ A seguir, foram desenvolvidos vários estudos para prever a maturidade pulmonar através da CCL e uma metanálise mostrou que a contagem no líquido amniótico tem um desempenho igual ou superior ao da já estabelecida relação L/E para

predizer o desenvolvimento de SDR, passando a ser considerada a primeira escolha na avaliação da maturidade pulmonar fetal em obstetrícia. É um teste mais rápido e de menor custo que o da relação L/E.²⁷

Neerhof et al. propuseram um protocolo de padronização para a interpretação da CCL no líquido amniótico: os pulmões seriam considerados maduros se a CCL fosse $\geq 50.000/\text{mL}$, em fase de transição se a contagem estivesse na faixa de >15.000 a $< 50.000/\text{mL}$ e imaturos se $\leq 15.000/\text{mL}$.²⁵

Em estudo desenvolvido nesta instituição,¹⁶ utilizando-se a CCL no aspirado gástrico de recém-nascidos prematuros foi encontrada uma sensibilidade de 92% e uma especificidade de 86% para predizer SDR, com um ponto de corte de $<42.000 \text{ CL}/\mu\text{L}$, e quando analisados o TME e a CCL conjuntamente, encontrou-se uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 86%. Verder et al., recentemente, também realizaram um estudo com a CCL no aspirado gástrico, e seus resultados reforçam a acurácia do teste para prever o desenvolvimento de SDR.²⁸

Em outro estudo, nesta instituição, utilizou-se a CCL no aspirado traqueal de recém nascidos prematuros para o diagnóstico de SDR, observando-se uma sensibilidade de 92,1% e uma especificidade de 93,8%, com ponto de corte de $200.000 \text{ CL}/\mu\text{L}$.¹⁷

Apesar das evidências da eficácia da CCL e do TME para avaliar a produção e função surfactante na população neonatal, não encontramos estudos descrevendo a utilização destas técnicas no aspirado traqueal de crianças com insuficiência respiratória.

A função surfactante em recém-nascidos com bronquiolite foi avaliada através do teste do click, sendo observado que a maioria das crianças não apresentavam um teste positivo.¹³ Foi também avaliada através do surfactômetro da bolha pulsante, mostrando alterações da tensão superficial e uma baixa capacidade de adsorção no aspirado traqueal destes pacientes.⁹

No capítulo II desta dissertação o leitor poderá acompanhar um recente artigo de revisão, onde nosso grupo de pesquisa selecionou os principais estudos sobre o tema. No capítulo III encontrará o artigo original de nosso estudo, observando a metodologia aplicada e os resultados encontrados em lactentes com a doença. Já no capítulo IV poderá acompanhar as nossas conclusões e expectativas futuras.

1.1 JUSTIFICATIVA

Em várias patologias respiratórias da criança existem evidências de alterações do sistema surfactante com inibição e redução da sua produção.^{10, 12, 13, 29} A terapia com surfactante tem sido avaliada em algumas destas situações.^{11, 30-39} Entretanto, os resultados têm sido variáveis, sendo que as indicações de seu uso ainda não estão estabelecidas. Há muito poucos estudos em que a terapia com surfactante exógeno para lactentes/crianças com bronquiolite viral aguda grave foi utilizada (Tabela 1). Em nenhum dos estudos, a avaliação do sistema surfactante dos pacientes tratados foi realizada.

É possível que algumas destas crianças tenham importante disfunção surfactante e se beneficiem da administração de surfactante exógeno, enquanto outras não apresentem esta disfunção e a resposta ao surfactante seja ausente ou de pouco significado.

Tabela 1. Resumo dos Estudos Usando Surfactante Pulmonar no Tratamento de Bronquiolite Viral Aguda Grave

	Delineamento	Surfactante	N1	N2	Dose mg/Kg	Desfechos
Luchetti et al.(30)	Prospectivo randomizado	Curosuf (suíno)	10	10	50	<ul style="list-style-type: none"> • melhora no IO e PaCO₂ • < pressão de pico inspiratória • < tempo de VM e permanência na UTI
Tibby et al.(11)	Prospectivo randomizado placebo controlado	Survanta (bovino)	9	10	100	<ul style="list-style-type: none"> • melhora na oxigenação, ventilação e A-a O₂ • não houve diferença significativa no tempo de VM e permanência na UTI
Luchetti et al.(31)	Prospectivo multicêntrico randomizado e controlado	Curosuf (suíno)	20	20	50	<ul style="list-style-type: none"> • melhora no IO e PaCO₂ • < pressão de pico inspiratória • Melhora na complacência estática • melhora no raio-X 3hs após o tto • < tempo de VM e permanência na UTI

N 1, tamanho amostral do grupo surfactante; N2, tamanho amostral do grupo controle; IO, índice de oxigenação; VM, ventilação mecânica; UTI, unidade de terapia intensiva; A-a O₂, gradiente alvéolo arterial

Desta forma, o conhecimento do comportamento da contagem de corpos lamelares e do teste de microbolhas estáveis na secreção traqueal de crianças pode resultar em um melhor entendimento e em uma melhor seleção de pacientes que possivelmente sejam candidatos para a terapia com surfactante, podendo se beneficiar clinicamente

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

- Estudar a contagem de corpos lamelares e microbolhas estáveis no aspirado traqueal de crianças com insuficiência respiratória por bronquiolite, para avaliação da produção e função surfactante.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Comparar os resultados da contagem de corpos lamelares e do teste de microbolhas estáveis dos pacientes com bronquiolite viral aguda grave com os resultados dos pacientes da mesma idade sem doença pulmonar.

- Determinar a correlação entre os resultados da contagem de corpos lamelares e do teste de microbolhas estáveis com a evolução clínica dos pacientes.

- Determinar a performance da contagem de corpos lamelares e do teste de microbolhas estáveis para diagnosticar bronquiolite viral aguda grave.

1.3 REFERÊNCIAS

1. Yorita KL, Holman RC, Sejvar JJ, Steiner CA, Schonberger LB. Infectious disease hospitalizations among infants in the United States. *Pediatrics*. 2008;121(2):244-52.
 2. Carvalho WB, Johnston C, Fonseca MC. [Acute bronchiolitis, an updated review]. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(2):182-8.
 3. Leader S, Kohlhasse K. Recent trends in severe respiratory syncytial virus (RSV) among US infants, 1997 to 2000. *J Pediatr*. 2003;143(5):S127-32.
 4. Welliver RC, Checchia PA, Bauman JH, Fernandes AW, Mahadevia PJ, Hall CB. Fatality rates in published reports of RSV hospitalizations among high-risk and otherwise healthy children. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(9):2175-81.
 5. Barreira ER, Precioso AR, Bousso A. Pulmonary surfactant in respiratory syncytial virus bronchiolitis: The role in pathogenesis and clinical implications. *PediatrPulmonol*. 2011;46(5):415-20.
 6. Freddi NA, Filho JO, Fiori HH. [Exogenous surfactant therapy in pediatrics]. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79(2):S205-12.
 7. Wright M, Piedimonte G. Respiratory syncytial virus prevention and therapy: past, present, and future. *PediatrPulmonol*. 2011;46(4):324-47.
 8. Davison C, Ventre KM, Luchetti M, Randolph AG. Efficacy of interventions for bronchiolitis in critically ill infants: a systematic review and meta-analysis. *PediatrCrit Care Med*. 2004;5(5):482-9.
 9. Dargaville PA, South M, McDougall PN. Surfactant abnormalities in infants with severe viral bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 1996;75(2):133-6.
 10. Kerr MH, Paton JY. Surfactant protein levels in severe respiratory syncytial virus infection. *Am J RespirCrit Care Med*. 1999;159(4):1115-8.
 11. Tibby SM, Hatherill M, Wright SM, Wilson P, Postle AD, Murdoch IA. Exogenous surfactant supplementation in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J RespirCrit Care Med*. 2000;162(4 Pt 1):1251-6.
 12. Dargaville PA, South M, McDougall PN. Surfactant abnormalities in infants with severe viral bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 1996;75(2):133-6.
 13. Skelton R, Holland P, Darowski M, Chetcuti PA, Morgan LW, Harwood JL. Abnormal surfactant composition and activity in severe bronchiolitis. *ActaPaediatr*. 1999;88(9):942-6.
 14. Ventre K, Haroon M, Davison C. Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;3:CD005150.
-

15. Pattle RE, Kratzing CC, Parkinson CE, Graves L, Robertson RD, Robards GJ, et al. Maturity of fetal lungs tested by production of stable microbubbles in amniotic fluid. *Br J ObstetGynaecol.* 1979;86(8):615-22.
 16. Daniel IW, Fiori HH, Piva JP, Munhoz TP, Nectoux AV, Fiori RM. Lamellar body count and stable microbubble test on gastric aspirates from preterm infants for the diagnosis of respiratory distress syndrome. *Neonatology.* 2010;98(2):150-5.
 17. Vieira AC, Fiori HH, Garcia PC, Piva JP, Munhoz TP, Fiori RM. Lamellar body count and stable microbubble test on tracheal aspirates from infants for the diagnosis of respiratory distress syndrome. *PediatrCrit Care Med.* 2011 Apr 14. [Epub ahead of print].
 18. Chida S, Fujiwara T. Stable microbubble test for predicting the risk of respiratory distress syndrome: I. Comparisons with other predictors of fetal lung maturity in amniotic fluid. *Eur J Pediatr.* 1993;152(2):148-51.
 19. Chida S, Fujiwara T, Konishi M, Takahashi H, Sasaki M. Stable microbubble test for predicting the risk of respiratory distress syndrome: II. Prospective evaluation of the test on amniotic fluid and gastric aspirate. *Eur J Pediatr.* 1993;152(2):152-6.
 20. Teeratakulpisarn J, Taksaphan S, Pengsaa K, Wiangnon S, Kosuwon W. Prediction of idiopathic respiratory distress syndrome by the stable microbubble test on gastric aspirate. *PediatrPulmonol.* 1998;25(6):383-9.
 21. Fiori HH, Varela I, Justo AL, Fiori RM. Stable microbubble test and click test to predict respiratory distress syndrome in preterm infants not requiring ventilation at birth. *J Perinat Med.* 2003;31(6):509-14.
 22. Fiori HH, Fritscher CC, Fiori RM. Selective surfactant prophylaxis in preterm infants born at < or =31 weeks' gestation using the stable microbubble test in gastric aspirates. *J Perinat Med.* 2006;34(1):66-70.
 23. Boo NY, Cheong KB, Cheong SK, Lye MS, Zulfiqar MA. Usefulness of stable microbubble test of tracheal aspirate for the diagnosis of neonatal respiratory distress syndrome. *J Paediatr Child Health.* 1997;33(4):329-34.
 24. Seitz EE, Fiori HH, Luz JH, Fiori RM. Stable microbubble test on tracheal aspirate for the diagnosis of respiratory distress syndrome. *Biol Neonate.* 2005;87(2):140-4.
 25. Neerhof MG, Haney EI, Silver RK, Ashwood ER, Lee IS, Piazze JJ. Lamellar body counts compared with traditional phospholipid analysis as an assay for evaluating fetal lung maturity. *Obstet Gynecol.* 2001;97(2):305-9.
 26. Dubin SB. Characterization of amniotic fluid lamellar bodies by resistive-pulse counting: relationship to measures of fetal lung maturity. *Clin Chem.* 1989;35:612-6.
 27. Wijnberger LD, Huisjes AJ, Voorbij HA, Franx A, Bruinse HW, Mol BW. The accuracy of lamellar body count and lecithin/sphingomyelin ratio in the prediction of neonatal respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *BJOG.* 2001;108(6):583-8.
-

28. Verder H, Ebbesen F, Brandt J, Dahl M, Esberg G, Eschen C, et al. Lamellar body counts on gastric aspirates for prediction of respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr*. 2011;100(2):175-80.
 29. Kresch MJ, Lin WH, Thrall RS. Surfactant replacement therapy. *Thorax*. 1996;51(11):1137-54.
 30. Luchetti M, Casiraghi G, Valsecchi R, Galassini E, Marraro G. Porcine-derived surfactant treatment of severe bronchiolitis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42(7):805-10.
 31. Luchetti M, Ferrero F, Gallini C, Natale A, Pigna A, Tortorolo L, et al. Multicenter, randomized, controlled study of porcine surfactant in severe respiratory syncytial virus-induced respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2002;3(3):261-8.
 32. Weg JG, Balk RA, Tharratt RS, Jenkinson SG, Shah JB, Zaccardelli D, et al. Safety and potential efficacy of an aerosolized surfactant in human sepsis-induced adult respiratory distress syndrome. *JAMA*. 1994;272(18):1433-8.
 33. Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK, Weg JG, Wiedemann HP, Raventós AA, et al. Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. Exosurf Acute Respiratory Distress Syndrome Sepsis Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(22):1417-21.
 34. Willson DF, Zaritsky A, Bauman LA, Dockery K, James RL, Conrad D, et al. Instillation of calf lung surfactant extract (calfactant) is beneficial in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. Members of the Mid-Atlantic Pediatric Critical Care Network. *Crit Care Med*. 1999;27(1):188-95.
 35. López-Herce J, de Lucas N, Carrillo A, Bustinza A, Moral R. Surfactant treatment for acute respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child*. 1999;80(3):248-52.
 36. Hermon MM, Golej J, Burda G, Boigner H, Stoll E, Vergesslich K, et al. Surfactant therapy in infants and children: three years experience in a pediatric intensive care unit. *Shock*. 2002;17(4):247-51.
 37. Yapıcıoğlu H. The use of surfactant in children with acute respiratory distress syndrome: efficacy in terms of oxygenation, ventilation and mortality. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2003;16(6):327-33.
 38. Willson DF, Thomas NJ, Markovitz BP, Bauman LA, DiCarlo JV, Pon S, et al. Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293(4):470-6.
 39. Cai J, Su Z, Zhou Y, Shi Z, Xu Z, Liu J, et al. Beneficial effect of exogenous surfactant in infants suffering acute respiratory distress syndrome after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(3):557-62.
-

CAPÍTULO II

2 ARTIGO DE REVISÃO

Surfactante Pulmonar na Bronquiolite

Francine Hartmann, Ft¹, Humberto Holmer Fiori, PhD², Pedro CelinyRamos Garcia,
PhD³, e Renato Machado Fiori*, PhD⁴

*Endereço para correspondência: Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, 5º andar Av.
Ipiranga, 6690, jardim botânico, Porto Alegre, RS, CEP: 90610-000, tel: (51)
33154188, fiori@pucrs.br.

Instituição Responsável: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul,
PUCRS.

Este artigo será submetido à Revista Brasileira de Terapia Intensiva (RBTI).

¹ Fisioterapeuta, Departamento de Pediatria, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil, francine.pediatria@gmail.com.

² PhD, Departamento de Pediatria, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil, hfiori@pucrs.br

³ PhD, Departamento de Pediatria, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil, celiny@terra.com.br

⁴ PhD, Departamento de Pediatria, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil, fiori@pucrs.br

RESUMO

O objetivo deste estudo foi revisar na literatura evidências sobre a deficiência de surfactante pulmonar na bronquiolite, assim como o uso da terapia com surfactante exógeno nesta patologia. Foram utilizadas as bases de dados do Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Web of Science e Scientific Electronic Library Online (SciELO), e os seguintes descritores (meSH) como critério de inclusão dos estudos publicados entre 1991 e 2011: *surfactant, children, bronchiolitis, respiratory syncytial vírus*. Observou-se que alguns estudos têm demonstrado redução nos níveis de SP-A, SP-B, SP-D, fosfolípidios e imaturidade no teste do click no aspirado traqueal de lactentes com bronquiolite viral aguda grave, assim como alguns demonstram os benefícios da terapia com surfactante exógeno sobre a melhora na mecânica pulmonar, oxigenação, tempo de ventilação mecânica e internação na unidade de terapia intensiva pediátrica. Concluímos que existem evidências sobre a real deficiência de surfactante em lactentes com bronquiolite viral aguda grave, e escassas evidências sobre a melhora clínica dos pacientes que receberam a terapia com surfactante exógeno.

Palavras-chaves: Bronquiolite, Unidade de Terapia Intensiva, Pediatria.

INTRODUÇÃO

O surfactante está presente em todas as espécies que respiram através de pulmões, sendo uma substância fundamental para a mecânica pulmonar. É composto por lipídios (mais de 90%) e proteínas surfactantes (SP-A, SP-B, SP-C e SP-D), que formam uma película que recobre a superfície alveolar. É sintetizado pelos pneumócitos tipo II e armazenado nos corpos lamelares. A sua principal função é reduzir a tensão superficial, de modo que essa tensão se aproxime de zero no final da expiração quando a superfície do alvéolo está reduzida, evitando a atelectasia.^{1,2}

A terapia com surfactante é bem estabelecida na síndrome do desconforto respiratório (SDR) do prematuro, em que a deficiência de surfactante é um problema primário. Em outras doenças pulmonares de recém-nascidos a termo, lactentes e de crianças, como a bronquiolite viral aguda viral, pode haver redução da função surfactante devido à presença de várias substâncias inibidoras derramadas nas vias aéreas terminais.

O objetivo deste estudo foi procurar na literatura dados sobre evidências de deficiência de surfactante pulmonar na bronquiolite viral aguda, assim como o uso da terapia com surfactante exógeno nesta patologia.

MÉTODOS

Realizou-se uma revisão integrativa da literatura. Como questão de pesquisa, buscou-se a deficiência de surfactante pulmonar na bronquiolite viral aguda, assim como o uso da terapia com surfactante exógeno nesta patologia. Foram utilizadas as bases de dados do Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Web of Science e Scientific Electronic Library Online (SciELO), assim como alguns artigos do acervo pessoal

dos autores, sendo incluídos trabalhos originais e de revisão. Para definição das informações a serem retiradas das publicações, iniciou-se pela análise dos resumos seguindo-se à leitura textual. Utilizou-se os seguintes descritores (meSH) como critério de inclusão dos estudos: *surfactant, children, bronchiolitis, respiratorysyncytial vírus*, sendo realizadas associações entre eles. Foram incluídos os artigos publicados no período de 1991 a 2011 na língua inglesa, portuguesa e espanhola.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A bronquiolite viral aguda é a infecção respiratória mais freqüente em lactentes e crianças < 2 anos de idade, ocasionando inflamação e obstrução dos bronquíolos, sendo também a mais freqüente causa de hospitalização, onde 15-35% destas requerem cuidados intensivos. O principal agente etiológico é o vírus sincicial respiratório (VSR), mas também pode ser ocasionada pelo parainfluenza, adenovírus, influenza, entre outros.^{1,3,4}

A atividade do surfactante endógeno pode ser prejudicada no curso da doença, por diversas razões: 1) danos no pneumócito tipo II induzido pelo VSR; 2) inativação do surfactante por inibidores específicos e componentes do plasma; 3) dano na membrana alvéolo-capilar podendo causar uma perda de surfactante no interstício; 4) ventilação com grandes volumes correntes e altas frações inspiradas de oxigênio que podem diminuir ou destruir o surfactante alveolar e brônquico.^{5,6} A falta ou inatividade do surfactante favorece ainda mais o colapso alveolar e brônquico e a permeabilidade do pulmão a macromoléculas.

As proteínas SP-A, SP-B, SP-D e a fosfatidilcolina parecem estar diminuídas em crianças com bronquiolite. Dargaville et al. mensurou SP-A, fosfatidilcolina e função surfactante no lavado broncoalveolar (LBA) de 12 crianças com bronquiolite grave e de 8

crianças sem a doença. Os níveis de SP-A e fosfatidilcolina dessaturada apresentavam uma diminuição significativa nas crianças doentes. A função surfactante, mensurada através do surfactômetro da bolha pulsante, demonstrou uma baixa capacidade de adsorção e uma comprometida habilidade de diminuir a tensão superficial nos pacientes com bronquiolite. Os níveis de SP-A e fosfatidilcolina aumentavam durante o curso da doença em paralelo com a melhora da função pulmonar, ou seja, quando comparados a primeira amostra com a amostra pré-extubação.⁵

Em outro estudo com o objetivo de investigar os níveis de proteínas do surfactante no LBA de 18 crianças ventiladas com diagnóstico de bronquiolite por VSR e 16 crianças de um grupo controle (pacientes cirúrgicos), os níveis de SP-A, SP-B e SP-D estavam significativamente reduzidos no grupo com bronquiolite.⁶ Corroborando os achados de Dargaville et al.⁵ os níveis de SP-A eram maiores no último dia de coleta quando comparados aos níveis do primeiro dia, em 12 das 16 crianças do grupo com bronquiolite que foram ventilados por mais de um dia.⁶ Alcorn et al. sugerem que o VSR rompe a homeostase da SP-A tanto *in vitro* quanto em vivo, demonstrando que, em cultura primária, a infecção com VSR de células alveolares tipo II humanas, altera a expressão de RNA mensageiro (RNAm) da SP-A e os níveis de SP-A, sendo que os níveis de RNAm da SP-A aumentam significativamente ($p < 0,005$) e os de SP-A secretados diminuem significativamente ($p < 0,05$) nas células infectadas quando comparado aos níveis das células não infectadas. Para maior suporte para esta observação *in vitro*, mensuraram as mesmas variáveis no LBA de camundongos balb/c infectados com VSR e controles, obtendo os mesmos resultados.⁷

A maioria dos estudos analisa SP-A e SP-D que são proteínas hidrofílicas que se ligam a patógenos virais, bacterianos e fúngicos, e que são importantes nas fases iniciais da defesa do hospedeiro, ou seja, indicam a resposta imune inata do pulmão. Pouco se tem estudado a SP-B e SP-C, que são proteínas hidrofóbicas, envolvidas na função do surfactante e na

organização de fosfolípidos, pois são testes mais difíceis, demorados e de maior custo para serem realizados. Essas proteínas deveriam ser mais estudadas nos lactentes/crianças com bronquiolite, pois nos indicam o que supostamente está mais alterado nesta doença, a função surfactante, e pode nos dar mais subsídios para se pensar em terapia com surfactante exógeno.

Skelton et al., analisaram o lavado de 24 crianças com bronquiolite e 12 crianças como controle, com o objetivo de avaliar a função surfactante, e observaram que todas as crianças do grupo controle apresentavam um teste do click positivo enquanto que apenas duas do grupo com bronquiolite tinham este teste positivo. Observaram também que a presença de fosfadilglicerol correlacionou-se perfeitamente com o teste do click.⁸ Este é um teste dicotômico, ou seja, não demonstra o quanto o lactente tem de função surfactante, apenas demonstra se o mesmo tem ou não tem função surfactante.

A única experiência de nosso serviço, com a administração de surfactante exógeno em lactente com bronquiolite, foi em um estudo de caso, onde observamos após 4 horas da administração de 4 alíquotas (Exosurf[®], Glaxo) endotraqueal em uma criança de 2 anos, uma resposta clínica nos índices de oxigenação, podendo-se reduzir opico inspiratório de pressão (PIP) e a fração inspirada de oxigênio (FiO₂), melhorando também a relação PaO₂/FiO₂ de 266 para 173.⁹ Neste relato de caso pode-se observar melhora na oxigenação e mecânica pulmonar, porém não foram investigadas a função e produção surfactante antes da administração. Apenas 3 estudos (tabela 1) utilizaram a administração de surfactante exógeno em lactentes com bronquiolite, com o objetivo de investigar o efeito da terapia na oxigenação e mecânica pulmonar, no tempo de ventilação mecânica (VM) e de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP). Individualmente esses estudos demonstraram pequenos benefícios da administração de surfactante sobre mecânica pulmonar e oxigenação, porém usaram baixas doses de surfactante exógeno, e um tamanho amostral pequeno. Em nenhum dos estudos, a avaliação do sistema surfactante dos pacientes tratados foi realizada, não

identificando as crianças que tinham maior comprometimento de surfactante, não correlacionando também a função e produção surfactante antes da administração, com a resposta observada após a terapia com surfactante exógeno.

Ventre (2006), investigou evidências da eficácia do surfactante exógeno no tratamento de bronquiolite em lactentes e crianças ventiladas mecanicamente, tendo como critério de inclusão estudos randomizados controlados, comparando surfactante com placebo ou com grupo sem surfactante. Foram incluídos três estudos (tabela 1), perfazendo um total de 79 pacientes (39 pacientes randomizados para receber surfactante e 40 pacientes para controle). Associando os três estudos, o uso de surfactante estava associado com uma diminuição na duração da VM de 2,6 dias ($p = 0,07$), e diminuição no tempo de internação na UTIP de 3,3 dias ($p = 0,04$). Os dados disponíveis são ainda insuficientes para fornecer estimativas confiáveis dos efeitos do surfactante exógeno em lactentes com bronquiolite.¹⁰

Tabela 1. Resumo dos Estudos Usando Surfactante Pulmonar no Tratamento de Bronquiolite Viral Aguda Grave

	Delineamento	Surfactante	N1	N2	Dose mg/Kg	Desfechos
Luchetti et al.(11)	Prospectivo randomizado	Curosuf (suíno)	10	10	50	<ul style="list-style-type: none"> • melhora no IO e PaCO₂ • < pressão de pico inspiratória • < tempo de VM e permanência na UTIP
Tibby et al.(12)	Prospectivo randomizado placebo controlado	Survanta (bovino)	9	10	100	<ul style="list-style-type: none"> • melhora na oxigenação, ventilação e A-a O₂ • não houve diferença significativa no tempo de VM e permanência na UTIP
Luchetti et al.(13)	Prospectivo multicêntrico randomizado e controlado	Curosuf (suíno)	20	20	50	<ul style="list-style-type: none"> • melhora no IO e PaCO₂ • < pressão de pico inspiratória • Melhora na complacência estática • melhora na radiografia 3horas após o tratamento • < tempo de VM e permanência na UTIP

N 1: tamanho amostral do grupo surfactante; N2: tamanho amostral do grupo controle; IO: índice de oxigenação; PaCO₂: pressão parcial de gás carbônico arterial ; VM: ventilação mecânica; UTIP: unidade de terapia intensiva pediátrica; A-a O₂: gradiente alvéolo arterial

CONCLUSÃO

Existem evidências da real deficiência de surfactante em lactentes com bronquiolite viral aguda grave, e evidências sobre a melhora na mecânica pulmonar, oxigenação, tempo de VM e internação na UTIP, nos estudos que usaram a terapia com surfactante exógeno, porém em nenhum destes estudos, a avaliação do sistema surfactante dos pacientes tratados foi realizada.

Os estudos encontrados são escassos e remotos, sendo necessários novos estudos que mensurem a função e produção surfactante e correlacione essa mensuração com a resposta à administração de surfactante exógeno no lactente com bronquiolite viral aguda grave.

REFERÊNCIAS

1. Barreira ER, Precioso AR, Bousso A. Pulmonary surfactant in respiratory syncytial virus bronchiolitis: The role in pathogenesis and clinical implications. *Pediatric Pulmonology*. 2011;46(5):415-20.
 2. Enhorning G. Surfactant in Airway Disease. *Chest*. 2008;133(4):975-80.
 3. Davison C, Ventre KM, Luchetti M, Randolph AG. Efficacy of interventions for bronchiolitis in critically ill infants: a systematic review and meta-analysis. *PediatrCrit Care Med*. 2004;5(5):482-9.
 4. Carvalho WB, Johnston C, Fonseca MC. [Acute bronchiolitis, an updated review]. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(2):182-8.
 5. Dargaville PA, South M, McDougall PN. Surfactant abnormalities in infants with severe viral bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 1996;75(2):133-6.
 6. Kerr MH, Paton JY. Surfactant protein levels in severe respiratory syncytial virus infection. *Am J RespirCrit Care Med*. 1999;159(4):1115-8.
 7. Alcorn JL, Stark JM, Chiappetta CL, Jenkins G, Colasurdo GN. Effects of RSV infection on pulmonary surfactant protein SP-A in cultured human type II cells: contrasting consequences on SP-A mRNA and protein. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005;289(6):1113-22.
 8. Skelton R, Holland P, Darowski M, Chetcuti PA, Morgan LW, Harwood JL. Abnormal surfactant composition and activity in severe bronchiolitis. *ActaPaediatr*. 1999;88(9):942-6.
 9. Vitola LS, Piva JP, Garcia PC, Bruno F, Miranda AP, Martha VF. [Exogenous surfactant treatment for severe acute viral bronchiolitis: case report]. *J Pediatr (Rio J)*. 2001;77(2):143-7.
 10. Ventre K, Haroon M, Davison C. Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;3:CD005150.
 11. Luchetti M, Casiraghi G, Valsecchi R, Galassini E, Marraro G. Porcine-derived surfactant treatment of severe bronchiolitis. *ActaAnaesthesiol Scand*. 1998;42(7):805-10.
 12. Tibby SM, Hatherill M, Wright SM, Wilson P, Postle AD, Murdoch IA. Exogenous surfactant supplementation in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J RespirCrit Care Med*. 2000;162(4 Pt 1):1251-6.
 13. Luchetti M, Ferrero F, Gallini C, Natale A, Pigna A, Tortorolo L, et al. Multicenter, randomized, controlled study of porcine surfactant in severe respiratory syncytial virus-induced respiratory failure. *PediatrCrit Care Med*. 2002;3(3):261-8.
-

CAPÍTULO III

3 ARTIGO ORIGINAL

Surfactant deficiency in severe bronchiolitis in infants

Este artigo será submetido à *Pediatric Critical Care Medicine*.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate surfactant production and function through lamellar body count (LBC) and stable microbubble test (SMT) in infants with severe bronchiolitis in mechanical ventilation.

Design: Controlled cross-sectional study.

Setting: Pediatric intensive care unit.

Patients: Twenty seven infants on mechanical ventilation, with ≤ 12 months of age were included in the study. Sixteen infants with the diagnosis of bronchiolitis. Eleven patients with normal lungs, submitted to surgery or another medical condition, detected without pneumopathy, were used as controls.

Interventions: Lung fluid was collected during routine tracheal aspiration. Lamellar body count was performed in an automated cell counter. Tracheal samples were kept frozen at -20°C until thawed for testing after 48 to 96 hours. At the moment of the analysis the samples were placed in a dithiothreitol solution (10mg/ml) at a ratio of 1 part of tracheal aspirate to 6 parts of the solution, vortexed for 10 seconds, and aspirated by the cell counter. All results were multiplied by 7. Stable microbubble test was performed in a blinded way according to the method described by Pattle et al.

Measurements: lamellar body count and stable microbubble test.

Main Results: In the bronchiolitis group LBC was significantly lower than in the control group: median (interquartile range) 130,000 (61,250 – 362,250) lamellar bodies (LB)/ μL vs. 609,000 (322,000 – 917,000) LB/ μL ; $p=0.005$. The SMT was also significantly lower in the bronchiolitis group: median (interquartile range) 10 (2 – 13) microbubbles (MB)/ mm^2 vs. 304 (140-510) MB/ mm^2 ; $p<0.001$.

Conclusions: The data suggest that infants with bronchiolitis have reduced surfactant production and function. We speculate that these simple tests could be evaluated for the possibility to identify infants with bronchiolitis who will benefit from surfactant replacement therapy.

Key-Words: Intensive Care Units, Pediatric; Bronchiolitis; Pediatrics; Pulmonary Surfactant

INTRODUÇÃO

Bronquiolite viral aguda é a infecção do trato respiratório inferior mais comum entre lactentes e crianças, sendo uma causa comum de hospitalização até os 3 anos de idade. Seu principal agente etiológico é o vírus sincicial respiratório - VSR (50-80% dos casos), mas também pode ser causada por outros vírus. A doença é sazonal e ocasiona inflamação e obstrução dos bronquíolos.¹⁻⁴

Alguns estudos têm sugerido que a bronquiolite é associada à deficiência surfactante. Tem sido descritas alterações nas proteínas surfactantes, na tensão superficial medida através do surfactômetro da bolha pulsátil e no teste do click no aspirado traqueal de crianças com bronquiolite.⁵⁻⁷ Em 3 estudos foi testado a administração de surfactante exógeno nesta população, sendo observado, sobretudo, uma melhora significativa da oxigenação, no tempo de ventilação mecânica (VM) e de internação na unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP).⁸⁻¹⁰

Na população neonatal, tem sido utilizado para avaliação da produção e função surfactante, a contagem de corpos lamelares (CCL) e o teste das microbolhas estáveis (TME), que tem mostrado boa acurácia no diagnóstico de síndrome do desconforto respiratório (SDR).¹¹⁻¹³

O objetivo deste estudo foi avaliar a produção e função surfactante através da CCL e TME em lactentes com bronquiolite viral aguda, em uso de ventilação mecânica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal controlado realizado na UTIP do Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (HSL-PUCRS), Brasil, entre junho e dezembro de 2011. O estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da referida instituição, e o consentimento livre e esclarecido foi obtido por um dos responsáveis pelo lactente.

Foram incluídos no estudo todos os pacientes internados na UTIP ≤ 12 meses de idade, divididos em dois grupos. O grupo bronquiolite foi composto de todos os pacientes com o diagnóstico da doença. O diagnóstico, firmado pelo médico assistente, foi baseado nos seguintes achados clínicos: primeiro episódio de sibilância expiratória de início agudo e sinais de doença respiratória viral, como coriza, tosse, e febre, acompanhados de dificuldade respiratória.¹⁴ O grupo controle foi constituído de pacientes de idade semelhante, que estavam em ventilação mecânica devido a cirurgia (pós operatório imediato - PO) ou outra condição clínica, sem pneumopatia detectada.

Foram registrados os dados demográficos, parâmetros de ventilação no momento da coleta, parâmetros de gasometria arterial, dados de evolução e gravidade, como índice de mortalidade pediátrica (PIM), relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, maior pico de pressão positiva (>PIP), tempo de uso de drogas vasoativas e tempo de internação. O último estudo radiológico dos pulmões até o momento da coleta de secreção traqueal, no grupo bronquiolite foi analisado por um radiologista com experiência em radiologia pediátrica. Foram registrados os resultados dos testes de radioimunoensaio, para verificar a presença de vírus na secreção traqueal, realizados de acordo com a rotina da UTIP.

As amostras de secreção traqueal foram obtidas por um fisioterapeuta da equipe, conforme os procedimentos de rotina.¹³ A ventilação mecânica era rapidamente interrompida e, se necessário, instilado 0,5mL de solução salina no tubo endotraqueal. A seguir, a criança era reconectada ao ventilador. Após alguns movimentos respiratórios e nova desconexão, uma sonda de aspiração era delicadamente introduzida no tubo endotraqueal até se sentir resistência. A sucção era realizada enquanto a sonda era lentamente removida e o aspirado traqueal era coletado em um frasco fechado conectado ao sistema de aspiração.

As amostras foram congeladas a -20°C por um período de 48 a 96 horas. Após o degelo em temperatura ambiente, o TME foi realizado conforme técnica descrita por Pattle et al. adaptada.^{13, 15} Todas as contagens foram realizadas por um avaliador com experiência no teste e cego da procedência da amostra. A CCL foi realizada no Laboratório de Hematologia do HSL-PUCRS, de acordo com a técnica utilizada em outros estudos do nosso serviço¹³.

Após a coleta a criança era acompanhada até a alta da UTIP ou até os primeiros 28 dias de internação.

Análise estatística

Foi calculada uma amostra de 10 pacientes para cada grupo, para um alfa de 5%, poder de 80% e propondo encontrar 70% do fator em estudo (deficiência de surfactante) entre os expostos e 10% nos não expostos.

Os dados com distribuição assimétrica foram apresentados com mediana e intervalo interquartil (IQ P25-P75). A comparação dos dados, foi realizada através do teste Mann-Whitney quando as variáveis foram contínuas, e através do teste Qui-quadrado para as

variáveis foram categóricas. Para calcular a correlação a CCL e TME com a evolução clínica dos pacientes, utilizou-se teste de correlação de Spearman.

Para avaliar a performance dos testes de função e produção de surfactante foram calculadas a sensibilidade e a especificidade, e obtidas as curvas ROC (receiver operating characteristic) para determinação de pontos de corte.

RESULTADOS

Foram incluídos 27 pacientes no total do estudo, sendo 16 no grupo bronquiolite e 11 no grupo controle. Os dados demográficos, parâmetros de ventilação no momento da coleta, parâmetros da gasometria arterial que antecede o momento da coleta e os dados de evolução e gravidade, são mostrados na tabela 1. Não foi observada diferença entre os grupos no que se refere ao peso, idade e sexo. Nove (56,3%) dos pacientes do grupo bronquiolite tinham VRS positivo, 2 (12,5%) tinham outro vírus e em 5 (31,3%) nenhum vírus foi detectado, tendo apenas o diagnóstico clínico. No grupo controle, 5 (45,5%) pacientes estavam em PO de cirurgia abdominal, 3 (27,3%) em status pós parada cardiorrespiratória, 2 (18,2%) em PO de cirurgia cardíaca e 1 (9,1%) em convulsões de difícil controle. A maioria dos pacientes em ambos os grupos (62,5% no grupo bronquiolite e 72,7% no grupo controle) foram recém-nascidos a termo e os restantes prematuros. No grupo bronquiolite o pico inspiratório de pressão (PIP), a pressão positiva no final da expiração (positive endexpiratory pressure - PEEP), no momento da coleta do aspirado traqueal e a >PIP durante o período de ventilação mecânica mostraram-se mais elevados do que no grupo controle.

Tabela 1. Características dos pacientes

	Grupo Bronquiolite N = 16 [mediana (IQ P25-P75)]	Grupo Controle N = 11 [mediana (IQ P25-P75)]	P
<u>Dados demográficos</u>			
Sexo masculino, n (%)	8, (50)	8, (72,5)	0,238
Idade (meses)	3,5 (2-5)	6 (2-10)	0,147
Peso (gramas)	4.850 (3.925-6.150)	4.300 (4.000-8.600)	0,401
<u>Parâmetros do ventilador</u>			
PIP (cmH ₂ O)	34 (30,3-37,5)	24 (22-26)	<0,001
FiO ₂	0,3 (0,3-0,39)	0,3 (0,25-0,3)	0,181
FR (cpm)	18 (16-20)	16 (12-20)	0,301
PEEP (cmH ₂ O)	5 (5-7)	5 (4-5)	0,005
<u>Parâmetros Gasométricos</u>			
Ph	7,41 (7,35-7,46)	7,39 (7,29-7,45)	0,182
PaO ₂ (mmHg)	51 (41,3-81,3)	45 (33-70,5)	0,321
PaCO ₂ (mmHg)	35 (33-44,8)	33 (29-40)	0,212
HCO ₃ (mEq/L)	24,5 (20,6-26)	20 (17,5-21,5)	0,005
Sat O ₂ (%)	85,5 (77,3-92)	82,7 (64,5-93,1)	0,364
<u>Dados de gravidade e evolução</u>			
PIM (%)	1,1 (0,6-1,98)	0,35 (0,18-2,18)	0,107
Relação PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	162 (124-254)	180 (115-258)	0,910
> PIP (cmH ₂ O)	36 (31-40)	26 (23-29)	<0,001
Tvasoa (dias)	5 (3-10)	3 (0-6)	0,155
Tempo de VM (dias)	7 (4-11)	4 (1-19)	0,290
Tempo de internação (dias)	12 (7-15)	10 [3-28]	0,921

IQ: intervalo interquartil; PIP: pico de pressão inspiratória; FiO₂: fração inspirada de oxigênio; FR: frequência respiratória; PEEP: pressão positiva no final da expiração (positive endexpiratory pressure); PaO₂: pressão parcial de oxigênio arterial; PaCO₂: pressão parcial de gás carbônico arterial; HCO₃: bicarbonato; Sat O₂: saturação de oxigênio; PIM: índice de mortalidade pediátrica; >PIP: maior pico de pressão inspiratória; Tvasoa: tempo de uso de drogas vasoativas; VM: ventilação mecânica.

A CCL no grupo bronquiolite foi significativamente menor do que no grupo controle: mediana e intervalo interquartil (IQ) - 130.000 (61.250 - 362.250) corpos lamelares (CL)/μL

vs. 609.000 (322.000 - 917.000) CL/ μ L, $p = 0,005$ (Figura 1). Da mesma forma a contagem das microbolhas estáveis (MBE) foi significativamente menor: 10 (2 - 13) MBE/mm² no grupo bronquiolite vs. 304 (140-510) MBE/mm² no grupo controle, $p < 0,001$ (Figura 2). De 16 pacientes com bronquiolite viral aguda grave 10 tinham contagens de corpos lamelares mais baixas que o percentil 25 (322.000/ μ L) observado no grupo controle. Da mesma forma, todos os pacientes do grupo bronquiolite, tinham contagens de microbolhas mais baixas que o percentil 25 (140 MBE/mm²) do grupo controle, e 9 destes, tinham contagens de microbolhas mais baixas que a contagem mínima (12 MBE/mm²) do grupo controle.

A curva ROC é mostrada na figura 3. Considerando um ponto de corte de 200.000 CL/ μ L, encontrou-se uma sensibilidade de 62,5% (IC 95% 35,4 – 84,8%) e uma especificidade de 72,7 % (IC 95% 39,0 – 94,0%) para CCL. A área abaixo da curva ROC foi de 0,82 (IC 95% 0,65 - 0,99%). Similarmente, com um ponto de corte de 15 MBE/mm², a sensibilidade e especificidade do TME, foi 81,35% (IC 95% 54,4 – 96,0%) e 90,9% (95% IC 57,7 – 99,8%), respectivamente. A área abaixo da curva ROC foi de 0,96 (IC 95% 0,88 - 0,99%).

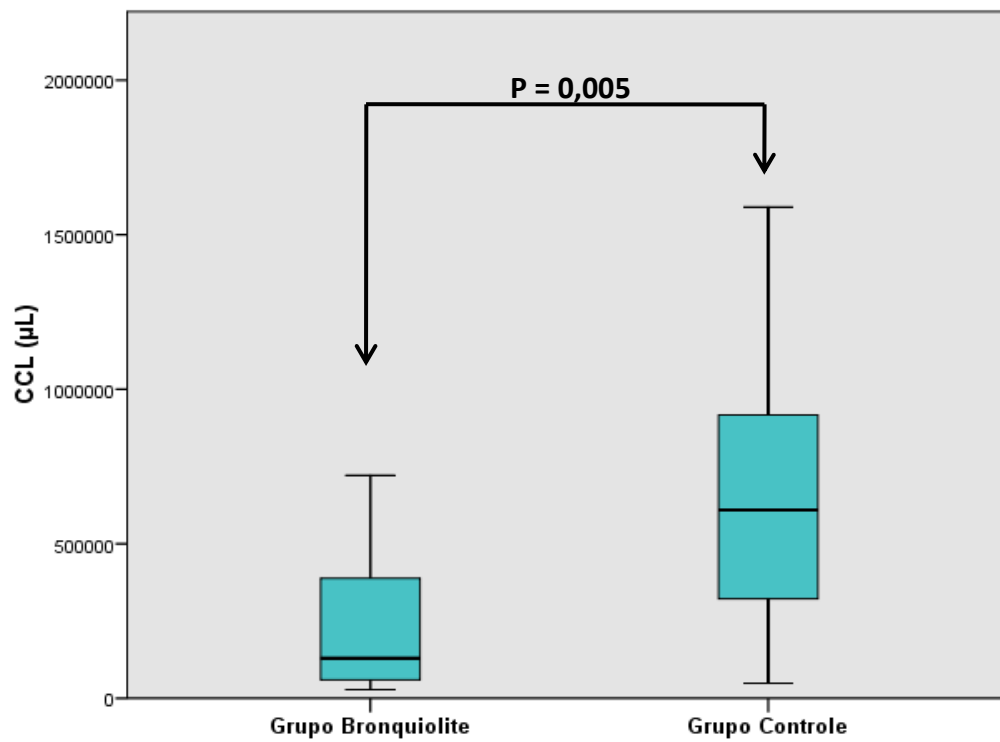


Figura 1.Boxplot da contagem de corpos lamelares (CCL/ μ L) nos lactentes do grupo bronquiolite e do grupo controle.

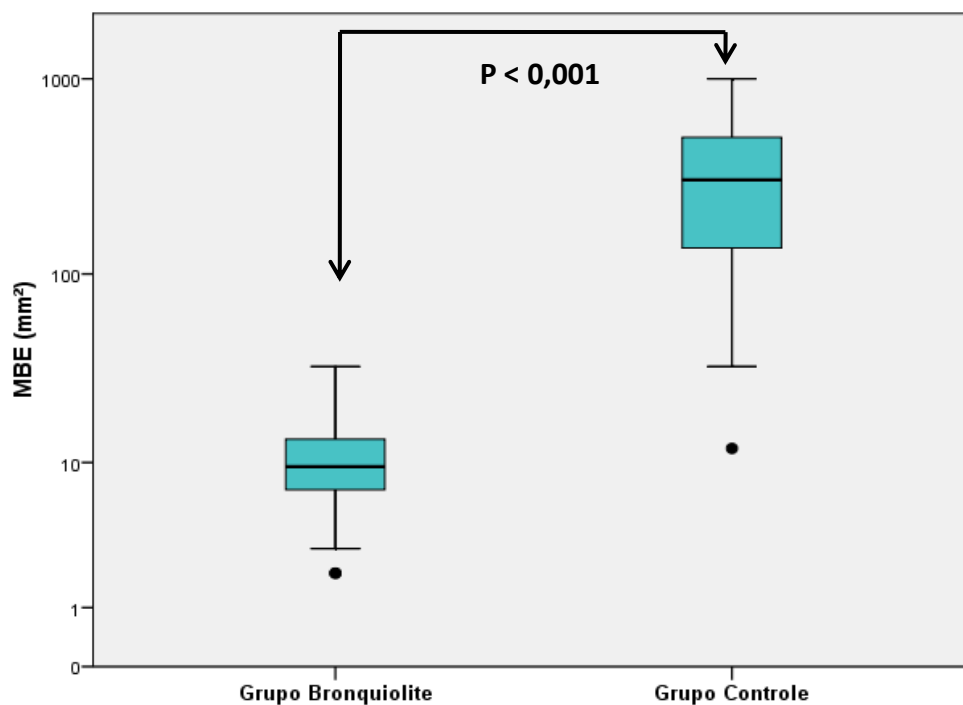


Figura 2.Boxplot da contagem de microbolhas estáveis (MBE/ mm^2) nos lactentes do grupo bronquiolite e do grupo controle.

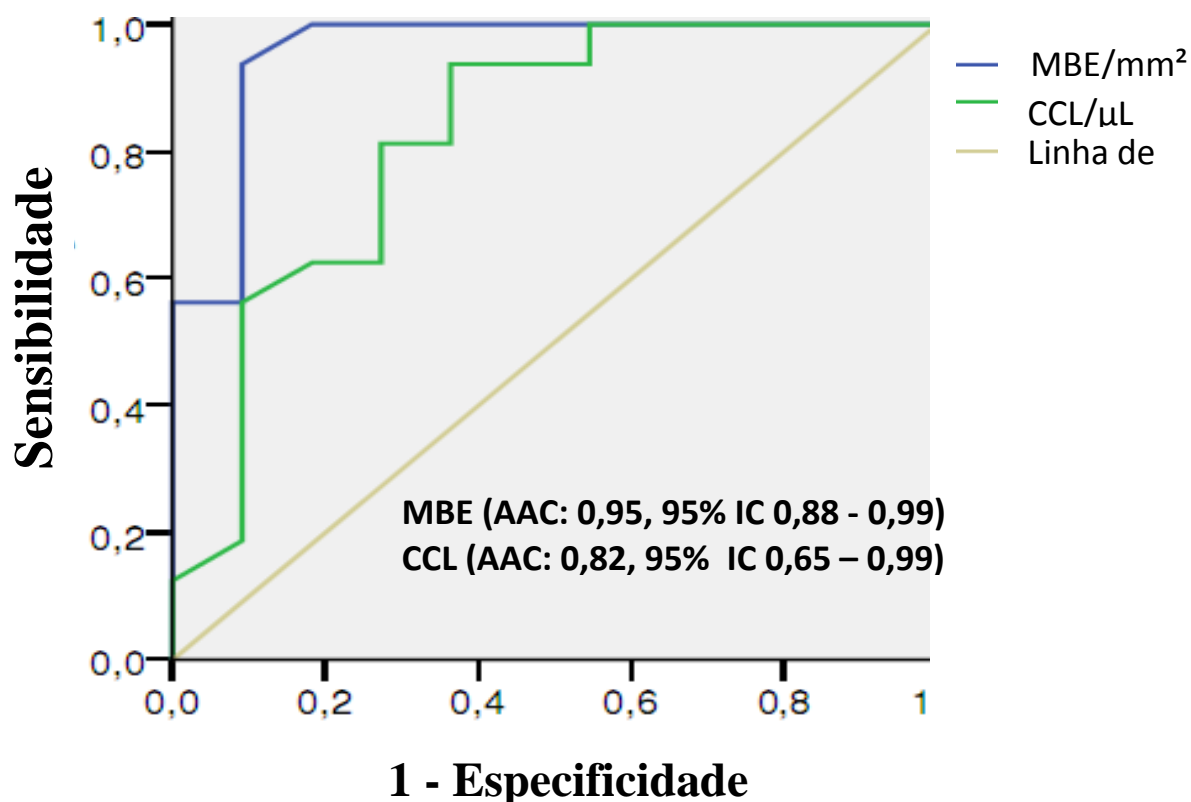


Figura 3. Curva ROC (receiveroperatingcharacteristic) da contagem de corpos lamelares (CCL) e teste das microbolhas estáveis (TME) para o diagnóstico de bronquiolite. AAC: área abaixo da curva; IC: intervalo de confiança.

A CCL de todos os pacientes estudados (grupo bronquiolite e controle) apresentou uma boa correlação inversa com o PIP ($r = - 0,56$; $p < 0,005$) e a PEEP ($r = - 0,75$; $p < 0,001$) no momento da coleta e com a $>PIP$ durante o tempo de ventilação ($r = - 0,60$; $p = 0,001$). O TME também apresentou boa correlação inversa com a PIP no momento da coleta ($r = - 0,64$; $p < 0,001$), e a $>PIP$ durante a ventilação ($r = - 0,54$; $p < 0,005$).

Os achados radiológicos no grupo bronquiolite foram considerados compatíveis com a doença pelo radiologista, em todos os casos.

DISCUSSÃO

Na prática clínica, a maioria dos pacientes com bronquiolite viral aguda apresentam uma boa evolução. Entretanto um certo percentual não desprezível de pacientes apresenta insuficiência respiratória grave, necessitando ventilação mecânica. Fora o tratamento de suporte, presentemente, nenhuma evidência existe que permita recomendar qualquer outra terapia.¹⁶

Surfactante exógeno em pacientes graves, necessitando ventilação mecânica, seria uma terapia potencialmente promissora, uma vez que há evidências de alterações da função surfactante em pacientes não pré-termos com insuficiência respiratória de várias etiologias, incluindo bronquiolite.⁵⁻⁷ O surfactante exógeno, além de corrigir estas alterações de função poderia ter um papel na melhora da imunidade destes pacientes.

Os dados sobre a eficácia da administração de surfactante exógeno em pacientes com bronquiolite viral aguda grave são escassos. Em uma recente revisão sistemática da Cochrane Library foram encontrados apenas 3 estudos, totalizando 79 pacientes, considerados de suficiente qualidade para inclusão em uma metanálise.¹⁷ Nos 3 estudos foi observada uma redução no tempo no ventilação mecânica e no tempo de internação na UTP, bem como uma melhora transitória dos gases sanguíneos.⁸⁻¹⁰ Em dois destes estudos a dose por quilo de surfactante utilizada foi muito inferior à dose recomendada para correção da imaturidade pulmonar na SDR do recém-nascido pré-termo. Em nenhum destes estudos foi avaliada a produção e a função surfactante dos pacientes.

As diferenças nos parâmetros ventilatórios dos dois grupos, bronquiolite e controle, era esperado em vista de um dos grupos ter grave comprometimento pulmonar e o outro ter pulmões normais. O fato de terem sido incluídos no grupo controle 3 pacientes graves, que

tiveram parada cardio-respiratória, tornaram menos proeminente a diferença na evolução dos dois grupos.

O TME mostrou uma sensibilidade acima de 80% e uma especificidade acima de 90% para o diagnóstico de bronquiolite. Entretanto, o grande intervalo de confiança observado na análise, devido ao tamanho pequeno da amostra, impede que se conclua que o teste tem uma boa performance para o diagnóstico da doença. De qualquer forma, para este fim, o teste não seria de utilidade clínica, pois o diagnóstico de bronquiolite viral aguda baseia-se no quadro clínico, no exame radiológico e na pesquisa de vírus respiratórios e não em qualquer outro teste.

A boa correlação negativa encontrada entre a CCL e o TME e as pressões utilizadas na ventilação mecânica sugere que os casos mais graves são aqueles que tem mais evidências de disfunção surfactante. Nós especulamos que estes testes rápidos e de baixo custo possam discriminar quais pacientes com bronquiolite viral aguda grave poderão ter o melhor benefício com o uso de surfactante exógeno. Em estudo anterior realizado nesta instituição, foi observado que pré-termos, ao nascer, com mais de 200.000 CL/ μ Le mais de 15 MBE/mm² no aspirado traqueal muito raramente apresentam síndrome de angústia respiratória e em outro estudo recente foi observado que prematuros em CPAP com mais de 8 MBE/mm² no aspirado gástrico, não necessitam de ventilação mecânica.^{13, 18} A utilidade destes testes em bronquiolite viral aguda grave só poderá ser avaliada pela observação dos resultados clínicos após administração de surfactante nestes pacientes, confrontando-os com os resultados destes testes no aspirado traqueal, antecedendo ao tratamento.

REFERENCIAS

1. Carvalho WB, Johnston C, Fonseca MC. [Acute bronchiolitis, an updated review]. *Rev Assoc Med Bras.* 2007;53(2):182-8.
 2. Barreira ER, Precioso AR, Bouso A. Pulmonary surfactant in respiratory syncytial virus bronchiolitis: The role in pathogenesis and clinical implications. *PediatrPulmonol.* 2011;46(5):415-20.
 3. Walker C, Danby S, Turner S. Impact of a bronchiolitis clinical care pathway on treatment and hospital stay. *Eur J Pediatr.* 2011;23.
 4. Hervas D, Reina J, Yañez A, Del Valle JM, Figuerola J, Hervás JA. Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: differences between RSV and non-RSV bronchiolitis. *Eur J ClinMicrobiol Infect Dis.* 2012 Jan 13. [Epub ahead of print].
 5. Dargaville PA, South M, McDougall PN. Surfactant abnormalities in infants with severe viral bronchiolitis. *Arch Dis Child.* 1996;75(2):133-6.
 6. Kerr MH, Paton JY. Surfactant protein levels in severe respiratory syncytial virus infection. *Am J RespirCrit Care Med.* 1999;159(4):1115-8.
 7. Skelton R, Holland P, Darowski M, Chetcuti PA, Morgan LW, Harwood JL. Abnormal surfactant composition and activity in severe bronchiolitis. *ActaPaediatr.* 1999;88(9):942-6.
 8. Luchetti M, Casiraghi G, Valsecchi R, Galassini E, Marraro G. Porcine-derived surfactant treatment of severe bronchiolitis. *ActaAnaesthesiol Scand.* 1998;42(7):805-10.
 9. Tibby SM, Hatherill M, Wright SM, Wilson P, Postle AD, Murdoch IA. Exogenous surfactant supplementation in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J RespirCrit Care Med.* 2000;162(4 Pt 1):1251-6.
 10. Luchetti M, Ferrero F, Gallini C, Natale A, Pigna A, Tortorolo L, et al. Multicenter, randomized, controlled study of porcine surfactant in severe respiratory syncytial virus-induced respiratory failure. *PediatrCrit Care Med.* 2002;3(3):261-8.
 11. Daniel IW, Fiori HH, Piva JP, Munhoz TP, Nectoux AV, Fiori RM. Lamellar body count and stable microbubble test on gastric aspirates from preterm infants for the diagnosis of respiratory distress syndrome. *Neonatology.* 2010;98(2):150-5.
 12. Seitz EE, Fiori HH, Luz JH, Fiori RM. Stable microbubble test on tracheal aspirate for the diagnosis of respiratory distress syndrome. *BiolNeonate.* 2005;87(2):140-4.
 13. Vieira AC, Fiori HH, Garcia PC, Piva JP, Munhoz TP, Fiori RM. Lamellar body count and stable microbubble test on tracheal aspirates from infants for the diagnosis of respiratory distress syndrome. *PediatrCrit Care Med.* 2011.
-

-
14. Prais D, Schonfeld T, Amir J, Group IRSVM. Admission to the intensive care unit for respiratory syncytial virus bronchiolitis: a national survey before palivizumab use. *Pediatrics*. 2003;112(3):548-52.
 15. Pattle RE, Kratzing CC, Parkinson CE, Graves L, Robertson RD, Robards GJ, et al. Maturity of fetal lungs tested by production of stable microbubbles in amniotic fluid. *Br J ObstetGynaecol*. 1979;86(8):615-22.
 16. Eber E. Treatment of acute viral bronchiolitis. *Open Microbiol J*. 2011;5:159-64.
 17. Ventre K, Haroon M, Davison C. Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3.
 18. Bhatia R, Argus BM, Morley CJ, Tingay DG, Donath S, Davis PG. The stable microbubble test for determining CPAP failure in very preterm infants receiving CPAP at Birth. In: *Proceedings of PAS-ASPR Meetings in Colorado Convention Center*;2011 May 1. Denver. [Abstract] [2845.8]. [Capturado em 2012 jan 30]. Disponível em: http://www.abstracts2view.com/pas/view.php?nu=PAS11L1_2216.
-

CAPÍTULO IV

4 CONCLUSÕES

1. A contagem de corpos lamelares e de microbolhas estáveis no grupo bronquiolite foi significativamente menor do que no grupo controle, sugerindo comprometimento na produção e função surfactante.
 2. A contagem de corpos lamelares e das microbolhas estáveis de todos os pacientes estudados (grupo bronquiolite e controle) apresentaram correlação linear negativa com as pressões ventilatórias aplicadas, sugerindo que os casos mais graves são aqueles que têm mais evidências de disfunção surfactante.
 3. A contagem de corpos lamelares e o teste das microbolhas estáveis não são suficientemente sensíveis e específicos para sua utilização como testes diagnósticos para bronquiolite grave.
-

ANEXO



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E
SAÚDE DA CRIANÇA

ANEXO - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado responsável,

As informações contidas neste termo são fornecidas para conhecimento da natureza desta pesquisa e para tornar a sua participação espontânea, sem qualquer coação, mediante a sua autorização.

1 Título do projeto

**AVALIAÇÃO DA PRODUÇÃO E DA FUNÇÃO SURFACTANTE DE CRIANÇAS
EM VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA**

2 Objetivos

I – Com este estudo pretende-se realizar, no aspirado traqueal, dois testes de maturidade pulmonar: Teste de microbolhas estáveis e Contagem de corpos lamelares.

II – Baseado nestes testes, objetiva-se verificar a relação entre os valores dos testes e a necessidade de surfactante (substância que auxilia na função pulmonar de recém-nascidos).

3 Procedimentos

Todos os lactentes submetidos à ventilação mecânica são aspirados, rotineiramente, através da passagem de sonda na cânula endotraqueal. Com esta secreção, que seria desprezada, pretendemos realizar os testes. Os procedimentos realizados não trarão prejuízos ao participante.

4 Consentimento

Pelo presente consentimento, declaro que fui esclarecido, de forma detalhada, livre de qualquer constrangimento e obrigação, do procedimento para obtenção do aspirado traqueal e realização dos testes de maturidade pulmonar.

5 Informações

Fui igualmente informado:

- da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa;

- de que não serei identificado, e que será mantido o caráter confidencial das informações relacionadas com a privacidade;

Qualquer dúvida em relação a participação no estudo, o participante poderá entrar em contato com Dr. Humberto H. Fiori pelo telefone (51) 99860008 ou com a Ft. Francine Hartmann pelo telefone (51) 84798406 ou através do telefone 33203345 do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS.

6 Consentimento Pós-Informação

Eu _____
_____ RG nº _____ fui esclarecido(a) sobre a pesquisa: “Avaliação da produção e da função surfactante de crianças em ventilação mecânica invasiva” e concordo que os dados sejam utilizados na realização da mesma.

Assinatura mãe/pai ou responsável

Porto Alegre, ____ de _____ de 2011.
