

---

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

**“Valor do Teste de Microbolhas  
Estáveis para a predição de  
necessidade de segunda dose de  
surfactante em prematuros com  
 $\leq 31$  semanas de idade  
gestacional”**

Gabriela Verdum  
[gabrielaverdum@hotmail.com](mailto:gabrielaverdum@hotmail.com)

Dissertação de Mestrado apresentada à  
Faculdade de Medicina da PUCRS para  
Obtenção do título de Mestre em  
Medicina/Pediatria.

Orientador: Prof. Dr. Humberto Holmer Fiori

Porto Alegre, 2008

---

**DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)**

V487v Verdum, Gabriela

Valor do teste de microbolhas estáveis para a predição de necessidades de segunda dose de surfactante em prematuros com menos de 32 semanas de idade gestacional / Gabriela Verdum; orient. Humberto Holmer Fiori. Porto Alegre: PUCRS; 2008.

71f.: il. gráf tab.

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

1. MICROBOLHAS. 2. SURFACTANTES PULMONARES/administração e dosagem. 3. PREMATURO. 4. RECÉM-NASCIDO. 6. RESPIRAÇÃO ARTIFICIAL. 7. UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL. 7. SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO DO RECÉM-NASCIDO 8. ESTUDOS DE COORTES. 9. ESTUDOS RETROSPECTIVOS. I. FIORI, HUMBERTO HOLMER. II. Título.

C.D.D. 618.922

C.D.U. 616.24-008.4-053.31(043.3)

N.L.M. WF 600

Rosária Maria Lúcia Prena Geremia  
Bibliotecária CRB10/196

MESTRANDA: GABRIELA VERDUM

Endereço: Av. Otto Niemeyer, 225 – PORTO ALEGRE/RS

CEP.: 91910-000

e-mail: [gabrielaverdum@hotmail.com](mailto:gabrielaverdum@hotmail.com)

TELEFONE: (51) 9121 4478

ÓRGÃO FINANCIADOR: PRO-BOLSA PUCRS

CONFLITO DE INTERESSE: NENHUM

---

*Dedicatória*

*Ao meu esposo José, pelo amor, companheirismo e cumplicidade  
compartilhados de forma tão intensa.*

---

## AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À minha mãe, **Helena**, por ter feito da minha formação profissional sempre uma prioridade.

Ao meu pai, **Antenor** (in memmorian), por ter acreditado em todos os meus sonhos.

À minha irmã, **Celina**, pelo indispensável referencial que é em todos os momentos.

---

## AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Humberto Holmer Fiori** por sua orientação competente e grande disponibilidade, sem as quais essa pesquisa não teria sido executada.

Ao **Prof. Dr. Renato Machado Fiori** pelo seu exemplo como pesquisador, por ser uma grande referência em minha vida acadêmica e pela atenção dispensada nos momentos de grande dificuldade.

À **Prof<sup>a</sup>. Dra. Eleonor Gastal Lago**, pela amorosa acolhida e sua inestimável contribuição através da dedicada revisão de meus manuscritos.

Ao **Prof. Jorge Hecker Luz**, pelo incentivo constante e pela amizade.

À **Dra. Sandra Adegas**, pelo zelo, amizade e oportunidades que possibilitaram a conclusão desta pesquisa.

**Aos colegas neonatologistas**, pelo apoio e compreensão.

Aos **colegas da Pós-graduação** por terem compartilhado as angústias e o prazer do aprendizado.

À **equipe de enfermagem do Serviço de Neonatologia do Hospital São Lucas da PUC**, pelo apoio constante.

À **Carla Rothmann e Ana Clara Cardoso**, incansáveis, pelo auxílio e pela disponibilidade.

---

---

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>xi</b>
<b>LISTA DE FIGURA.....</b>	<b>xii</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>xiii</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>xiv</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>xv</b>

## CAPÍTULO I

<b>1 REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>2</b>
<b>1.1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>2</b>
<b>1.2 .REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>5</b>
<b>1.2.1 História: da Descoberta das Membranas Hialinas ao</b> <b>uso do Surfactante .....</b>	<b>5</b>
<b>1.2.2 Momento de Administrar a Primeira Dose de Surfactante .....</b>	<b>9</b>
<b>1.2.3 Avaliação da Maturidade Pulmonar .....</b>	<b>12</b>
<b>1.2.4 Retratamento com Surfactante .....</b>	<b>15</b>
<b>1.2.5 Suporte Ventilatório e uso do Surfactante Profilático .....</b>	<b>17</b>
<b>1.3 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>20</b>

---

---

<b>1.4 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>28</b>
<b>1.5 OBJETIVOS .....</b>	<b>30</b>
<b>1.5.1 Objetivo Principal.....</b>	<b>30</b>
<b>1.5.2 Objetivos Secundário.....</b>	<b>30</b>

## **CAPÍTULO II**

<b>2 PACIENTES E MÉTODOS .....</b>	<b>33</b>
<b>2.1 Delineamento da pesquisa.....</b>	<b>33</b>
<b>2.2 Local da pesquisa.....</b>	<b>33</b>
<b>2.3 Pacientes .....</b>	<b>34</b>
<b>2.4 Cálculo do tamanho da amostra .....</b>	<b>35</b>
<b>2.5 Rotina para o uso de surfactante pulmonar em prematuros         com risco de Síndrome do desconforto respiratório .....</b>	<b>35</b>
<b>2.6 Técnica do Teste das Microbolhas Estáveis .....</b>	<b>36</b>
<b>2.7 Coleta e processamento dos dados .....</b>	<b>37</b>
<b>2.8 Operacionalização das variáveis.....</b>	<b>39</b>
<b>2.9 Análise estatística .....</b>	<b>40</b>
<b>2.10 Aspectos éticos .....</b>	<b>41</b>

---



---

<b>2.11 Referências .....</b>	<b>42</b>
-------------------------------	-----------

### **CAPÍTULO III**

#### **ARTIGO ORIGINAL**

<b>PÁGINA DE ROSTO .....</b>	<b>44</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>45</b>
<b>MATERIAL AND METHODS.....</b>	<b>47</b>
<b>RESULTS .....</b>	<b>50</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>55</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>58</b>
<b>REFERENCES .....</b>	<b>59</b>

### **CAPÍTULO IV**

<b>4 CONCLUSÕES .....</b>	<b>63</b>
---------------------------	-----------

---

---

## CAPÍTULO V

<b>5 Outros Resultados.....</b>	<b>65</b>
---------------------------------	-----------

## ANEXOS

<b>ANEXO I - Lista de Problemas da UTI.....</b>	<b>68</b>
<b>ANEXO II - Ficha de Coleta dos dados .....</b>	<b>70</b>
<b>ANEXO III - Abstract publicado no Neonatology Fetal and Neonatal Research .....</b>	<b>71</b>

## APÊNDICE

<b>APÊNDICE I - Abreviaturas do Banco de Dados .....</b>	<b>ii</b>
<b>APÊNDICE II - Banco de Dados feito a partir da Revisão dos Prontuários .....</b>	<b>iii</b>

---

## LISTAS DE TABELAS

### CAPÍTULO III

<b>Tabela 1</b> - Characteristic and outcomes of the sample.....	51
<b>Tabela 2</b> - Comparison between the groups which received a second or more dose of surfactant and only one dose of surfactant .....	52
<b>Tabela 3</b> - Occurrence of two or more doses of surfactant considering basal levels obtained on the Stable Microbubble Test (SMT).....	53
<b>Tabela 4</b> - Model of logistic regression for the occurrence of two or more doses of surfactant based on the selected variables .....	54

---

## LISTA DE FIGURA

<b>Figura 1</b> - Imagem digitalizada mostrando a visão microscópica de parte da área graduada da câmara de contagem .....	37
--	----

---

---

## LISTA DE ABREVIATURAS

$\mu\text{b}/\text{mm}^2$	Microbolhas por milímetro quadrado microbubbles/ $\text{mm}^2$
<b>BPD</b>	<i>Broncopulmonary disease</i>
<b>CI</b>	<i>Confidence interval</i>
<b>CPAP</b>	Pressão Contínua na Vias Aéreas <i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
<b>DNV</b>	Declaração de Nascido Vivo
<b>HSL</b>	Hospital São Lucas
<b>IG</b>	Idade gestacional
<b>INSURE</b>	<i>INTubation, SURfactant, EXTubation</i>
<b>LR</b>	<i>Likelihood ratio</i>
<b>NICU</b>	Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal <i>Neonatal Intensive Care Unit</i>
<b>P</b>	<i>Statistic significance</i>
<b>PDA</b>	<i>Persistent Ductus Arteriosus</i>
<b>PROM</b>	<i>Prolonged rupture of amniotic membranes</i>
<b>PUCRS</b>	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
<b>RDS</b>	<i>Respiratory distress syndrome</i>
<b>RS</b>	Rio Grande do Sul
<b>SDR</b>	Síndrome do desconforto respiratório neonatal
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
<b>STM</b>	<i>Stable microbubble test</i>
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TME</b>	Teste das Microbolhas Estáveis
<b>UTIN</b>	Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal

---

## RESUMO

**Objetivos:** Avaliar a utilidade do teste de microbolhas estáveis no aspirado gástrico para predição da necessidade de segunda dose de surfactante em um grupo de prematuros que receberam surfactante profilático baseado em uma baixa contagem de microbolhas. Estudar a associação entre outras variáveis e a necessidade de retratamento no mesmo grupo de pacientes.

**Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo analisando 114 prontuários de prematuros  $\leq 31$  semanas de gestação nascidos no hospital São Lucas da PUCRS e internados em sua Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal entre outubro de 2002 e novembro de 2006. Todos os neonatos tiveram uma contagem de microbolhas inferior a 25 microbolhas/mm<sup>2</sup> e receberam profilaxia seletiva com surfactante.

**Resultados:** Trinta e seis pacientes (32%) receberam duas ou mais doses de surfactante. As principais condições associadas com o retratamento foram a síndrome do desconforto respiratório, a elevada necessidade de oxigênio e o pneumotórax. Trinta e seis por cento dos bebês que receberam mais de uma dose de surfactante tinham uma contagem de microbolhas  $\leq 10$   $\mu$ b/mm<sup>2</sup>. A sensibilidade foi 93% (IC 95%: 77-99%) e o valor preditivo negativo foi 91% (IC 95%: 68-98%). Contudo, a especificidade do teste foi pouco expressiva. A baixa idade gestacional foi o fator de risco mais fortemente associado com a necessidade de segunda dose de surfactante.

**Conclusões:** A necessidade de mais de uma dose de surfactante é muito pouco provável com um resultado do teste de microbolhas estáveis acima de 10 microbolhas/mm<sup>2</sup> e idade gestacional acima de 27 semanas de gestação. Contudo, o baixo valor preditivo positivo sugere que o teste de microbolhas estáveis tenha pouca aplicabilidade clínica para predizer a necessidade de retratamento nesta baixa contagem.

**Palavras Chaves:** Microbolhas; Teste de microbolhas estáveis; Surfactantes Pulmonares; Prematuro; Recém-Nascido; Respiração Artificial; Unidades de Terapia Intensiva Neonatal; Síndrome do Desconforto Respiratório do Recém-Nascido.

---

## ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate the usefulness of the stable microbubble test in gastric aspirate to predict the need for a second dose of surfactant in a group of preterm infants who received selective surfactant prophylaxis based on a low microbubble count, and to study the association between other variables and the need of retreatment in the same group of patients.

**Methods:** A retrospective cohort study was performed from October 2002 to November 2006 by reviewing 114 charts of the inborn preterm babies  $\leq 31$  weeks admitted to Hospital São Lucas da PUCRS neonatal intensive care unit, who had Stable Microbubble Test count under 25 microbubbles/mm<sup>2</sup> and received prophylactic (or early) surfactant treatment.

**Results:** From the babies studied, 32% received two or more doses of surfactant. The main conditions associated with retreatment was respiratory distress syndrome, high necessity of oxygen and pneumothorax. Thirty six percent of the neonates which received more than one dose of surfactant had a microbubbles count under 10 microbubble/mm<sup>2</sup> (sensitivity 93%; 95% CI 77-99%), a negative predictive value of 91% (95% CI 68-98%). However, the specificity of the test was low. Low gestational age was the main risk factor associated with the necessity of a second (or more) doses of surfactant.

**Conclusions:** The re-dosing of surfactant is very unlikely with stable microbubble test in gastric fluid above 10 microbubbles/mm<sup>2</sup> and gestational ages above 27 weeks. However, low positive predictive values suggest that stable microbubble test has little clinical applicability to predict the need for retreatment in this low count range.

Key words: microbubbles; Stable microbubbles test; pulmonary surfactant; preterm; newborn; Neonatal Intensive Care Unit; Respiratory distress syndrome.

---

---

# **CAPÍTULO I**

---



## **1 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **1.1 INTRODUÇÃO**

Durante o último século, nenhuma doença despertou tanto o interesse daqueles que lidam com recém-nascidos como a síndrome do desconforto respiratório neonatal (SDR), antes conhecida como doença da membrana hialina. A SDR ainda é uma importante causa de morbidade e mortalidade, afetando entre 0,5% e 1% dos nascidos vivos e acometendo cerca de 50% dos recém-nascidos pré-termo menores de 1500g.<sup>1</sup>

A incidência e a gravidade dessa síndrome estão diretamente relacionadas com o grau de prematuridade do bebê. A SDR é uma afecção causada por imaturidade pulmonar que leva a um quadro de insuficiência respiratória progressiva, secundária à deficiência de surfactante. Os principais sintomas relacionam-se com a diminuição da complacência pulmonar, a qual gera taquipnéia, batimento de asas do nariz, retrações torácicas, gemido

---

expiratório, cianose em ar ambiente e ausculta pulmonar mostrando diminuição da entrada de ar. Nos bebês muito prematuros, com dificuldade de estabelecer ventilação espontânea efetiva ao nascimento, esses sinais podem não ser tão evidentes. Observações epidemiológicas sugerem a coexistência de algum componente genético interferindo direta ou indiretamente no processo de maturação pulmonar, predispondo ou protegendo o recém-nascido de desenvolver a doença.<sup>1,2</sup>

Além da idade gestacional, outros aspectos podem interferir na incidência e na gravidade da SDR. Fatores que afetam o estado de desenvolvimento dos pulmões ao nascimento incluem diabetes materno, raça branca, história de irmãos com SDR e sexo masculino. As malformações torácicas que ocasionam hipoplasia pulmonar, como hérnia diafragmática, aumentam o risco de deficiência de surfactante. Outros fatores incluem hemorragias maternas no último trimestre, moléstia hipertensiva específica da gravidez e retardo de crescimento intra-uterino. Entre os fatores que podem agudamente influenciar a produção, liberação e função do surfactante, estão a asfixia perinatal e a cesariana sem trabalho de parto.<sup>2</sup> A prevenção primária da deficiência de surfactante é feita por terapias que prolongam a gestação até o amadurecimento do pulmão fetal. Quando o risco de parto prematuro torna-se evidente, o principal fator protetor da SDR é a administração de corticosteróide à gestante. Quando essa terapêutica é utilizada, há uma notável redução da prevalência e/ou gravidade da SDR.<sup>3</sup>

---

Nas últimas décadas houve uma grande evolução no manejo da SDR, que teve como marco principal o desenvolvimento do surfactante pulmonar exógeno, uma terapia extremamente eficaz e que alterou significativamente o desfecho da síndrome. Entretanto, apesar dos progressos realizados, muitos aspectos da terapêutica de reposição de surfactante ainda constituem importantes desafios no campo das pesquisas. A composição ideal do surfactante, o modo e o momento ideal de sua administração em relação ao curso clínico da doença, a quantidade e o número de doses administradas e, até mesmo, detalhes do manejo do recém-nascido na sala de parto, são aspectos ainda não totalmente estabelecidos.<sup>4</sup>

Neste estudo, revisamos uma coorte de pacientes prematuros com muito baixo peso ao nascer, que apresentaram alto grau de imaturidade pulmonar e receberam surfactante profilaticamente. O perfil desses pacientes, os motivos que ocasionaram a necessidade de mais doses de surfactante em alguns deles, e sua relação com o Teste de Microbolhas Estáveis, constituem alguns dos aspectos que foram abordados no estudo.

---

## **1.2 REVISÃO DA LITERATURA**

### **1.2.1 História: da Descoberta das Membranas Hialinas ao uso do Surfactante**

Em 1903, Hochheim<sup>5</sup> realizou a primeira descrição correta das características das membranas hialinas em pulmões de recém-nascidos prematuros. Imaginava-se, naquele período, que a etiologia da SDR seria a aspiração de substâncias contidas no líquido amniótico, dentre elas o vérnix caseoso. O desconhecimento da patogênese da doença deu origem a várias teorias equivocadas e que levaram a tratamentos ineficazes.

A primeira menção à teoria das forças de superfície foi elaborada por Rayleigh.<sup>6</sup> Foi ele quem primeiro determinou o tamanho da molécula através do preparo de filmes monomoleculares, descoberta que lhe rendeu o prêmio Nobel em 1904. Contudo, foi somente em 1929 que a história da terapêutica de reposição com surfactante exógeno teve seu início, com o fisiologista sueco Kurt Von Neergaard, através do artigo “Novas noções em um princípio fundamental da mecânica respiratória: a força retrátil do pulmão depende da

---

tensão superficial do alvéolo”, citado por Obladen<sup>7</sup> em sua revisão sobre a história do surfactante. Von Neergaard demonstrou, já naquela época, que o pulmão inflado com ar tinha uma pressão transpulmonar maior do que o pulmão inflado com o mesmo volume de água, e especulou que a atelectasia do recém-nascido poderia ser causada “por consideráveis forças retráteis da tensão superficial nos pulmões”. Seu artigo foi publicado na Alemanha e, por 25 anos, nenhum cientista envolvido no campo das pesquisas sobre surfactante teve notícia de sua publicação.<sup>7</sup> Foi somente no ano de 1947, em Nova Iorque, que Peter Gruenwald<sup>8</sup> (sem o conhecimento dos estudos de Von Neergaard) realizou o mesmo experimento, confirmando os achados de seu predecessor e obtendo impulso para a idéia.

Nos anos subseqüentes ao fim da Segunda Guerra Mundial, as pesquisas no campo da pneumologia receberam grande incentivo por parte dos governos de vários países. Todos aparentavam ter o intuito de desenvolver a prevenção, o diagnóstico e o tratamento de lesões causadas por gases.<sup>7</sup> Em 1955, na Inglaterra, Richard Pattle,<sup>9</sup> estudando os efeitos de armas químicas sobre os pulmões, observou que a espuma oriunda do edema pulmonar causado por gases tóxicos apresentava vida muito mais longa do que a formada por outros tecidos e, até mesmo, mais do que a formada por detergentes comuns. Ele também sugeriu que uma das dificuldades enfrentadas pelo prematuro após o nascimento seria a tensão superficial

---

aumentada, que atuaria de maneira mais expressiva no pulmão imaturo em relação ao pulmão maduro.<sup>10</sup>

John Clements, que havia trabalhado com Pattle na Inglaterra, retornou para os Estados Unidos e desenvolveu um estudo no qual mediu a tensão superficial de modo mais sofisticado. Mostrou que os filmes da superfície pulmonar tinham sua tensão superficial reduzida de 45 para menos de 10 dinas/cm<sup>2</sup> à medida que a superfície era comprimida a 30% de sua área.<sup>11</sup>

Mary Ellen Avery, que foi aluna de Gruenwald, acompanhou os trabalhos de Clements e passou a explorar a razão pela qual os pulmões de bebês que morriam com membranas hialinas nos pulmões nunca apresentavam espuma em suas vias aéreas. No final da década de 50, em Boston, Avery e Mead<sup>12</sup> propuseram que a deficiência de surfactante pulmonar presente em prematuros determinava o colapso alveolar, sendo fundamental na patogênese da SDR. Esse trabalho foi considerado pela Academia Americana de Pediatria um dos marcos da pesquisa em Pediatria do milênio passado.<sup>7</sup>

Os estudos realizados na década de 60 e 70 dedicaram-se, sobretudo, à análise e biossíntese do surfactante. Em 1972, Enhorning e Robertson usaram extrato de pulmões de coelhos adultos para o tratamento de coelhos prematuros e através desta técnica demonstraram melhora na mecânica pulmonar. Em 1978, estudos similares foram feitos em carneiros pelo grupo de pesquisas chefiado por Adams, do qual fazia parte Tetsuro Fujiwara. Este

---

trabalho serviria como piloto para a pesquisa deste último, apresentada dois anos mais tarde.<sup>7</sup>

O estudo de Fujiwara et al.<sup>13</sup> em 1980 representou um marco na terapia da SDR. Em um estudo não controlado, foi utilizado, pela primeira vez, surfactante por via endotraqueal em bebês prematuros com SDR, com melhora evidente da oxigenação, demonstrando a eficácia da nova terapêutica.

Os primeiros trabalhos que compararam o emprego de surfactantes exógenos com placebo evidenciaram uma diminuição da mortalidade em até 40%. Percentuais muito diferentes da era pré-surfactante, quando o tratamento da SDR consistia apenas na administração de oxigênio e no manuseio mínimo dos pacientes, e mais da metade dos bebês prematuros evoluía para óbito. A aprovação e a liberação do uso dos surfactantes exógenos para o tratamento da SDR foram responsáveis pela diminuição mais acentuada dos índices de mortalidade infantil num único ano nos Estados Unidos da América.<sup>14, 15</sup>

No início dos anos 1990, a disponibilização comercial para uso clínico de vários preparados de surfactante tornou-se realidade. Resultados promissores e o acesso à medicação estimularam a disseminação da terapêutica com surfactante. Unidades destinadas ao atendimento de recém-nascidos prematuros, em vários países, inclusive o Brasil, puderam comprovar a significativa melhora na mecânica pulmonar dos pacientes.

---

### **1.2.2 Momento de Administrar a Primeira dose de Surfactante**

A partir de 1992, o momento da administração do surfactante ganhou destaque e tornou-se objeto de estudos randomizados, que procuraram comparar o uso profilático (administração do surfactante ainda na sala de parto) com o uso terapêutico (administração seletiva ou de resgate, após o recém-nascido ter desenvolvido a SDR).

A alta incidência de deficiência de surfactante em recém-nascidos muito imaturos, especialmente naqueles com menos de 30 semanas de idade gestacional, é considerada por alguns uma boa justificativa para uma abordagem profilática de uso de surfactante, pois esses pacientes têm um risco muito elevado de desenvolver SDR. Na abordagem profilática o surfactante pode ser administrado imediatamente após o nascimento, antes da primeira ventilação, ou após estabilização inicial, com alguns minutos de vida. A aplicação imediata tem como objetivo prevenir a lesão provocada pela ventilação com pressão positiva sobre o pulmão deficiente de surfactante. Além disto, o surfactante distribui-se mais homogeneamente quando os pulmões ainda estão cheios de líquido. Entretanto, o uso imediato do surfactante pode prejudicar a estabilização inicial do paciente e aumentar a chance de sua administração com o tubo mal posicionado, ocasionando administração seletiva a um dos pulmões e comprometendo o resultado do tratamento, por isso, tem sido sugerida a administração dentro de um período de quinze minutos após o nascimento.<sup>16-18</sup>

---



Já o uso terapêutico, ou terapia de resgate, pressupõe o diagnóstico prévio de SDR. Na prática, o diagnóstico é feito pela presença de sinais clínicos, evolução e radiografia torácica compatíveis com a síndrome. Como a atelectasia nos alvéolos pulmonares é progressiva, muitas vezes o diagnóstico radiológico somente se torna evidente quando a síndrome já está bastante avançada, o que representa uma desvantagem. Por outro lado, a terapia de resgate tende a diminuir a possibilidade de tratamentos desnecessários, aparentemente beneficiando bebês prematuros de maior idade gestacional. Esse grupo de pacientes tem um risco de ocorrência da SDR mais baixo, e a morte representam um desfecho menos freqüente.<sup>19</sup>

Muitos estudos, inclusive algumas metanálises, vêm abordando a comparação entre o uso profilático ou terapêutico do surfactante, havendo evidências de vantagem na administração profilática de surfactante a recém-nascidos com risco de desenvolver SDR (recém-nascidos com menos de 30-32 semanas de idade gestacional), quando comparada ao uso seletivo, ou de resgate. Os efeitos mais marcantes foram redução da mortalidade, redução do risco de pneumotórax e redução do risco de enfisema intersticial pulmonar. Entretanto, permaneceu a incerteza sobre que critérios devem ser usados para definir exatamente os recém-nascidos em risco, que necessitariam da profilaxia com surfactante.<sup>20-25</sup>

Uma terceira estratégia foi avaliada em uma metanálise por Yost e Soll.<sup>26</sup> Na maioria dos ensaios que avaliaram os benefícios do uso profilático do

---

surfactante, a idade média de administração no grupo de resgate era de quatro horas de vida. Porém, alguns estudos avaliaram o benefício de um "resgate precoce" (administração de surfactante a bebês sintomáticos com menos de duas horas de vida), encontrando, assim como na terapia profilática, diminuição na mortalidade e na incidência de pneumotórax. Não existem estudos que comprovam se esta abordagem é melhor que profilaxia.<sup>2</sup>

A desvantagem da profilaxia consiste no risco de muitos recém-nascidos serem tratados desnecessariamente.<sup>4</sup> Sob esta perspectiva, conhecer o grau de maturidade pulmonar tornou-se um importante fator para que a terapia de reposição de surfactante seja realizada no momento mais apropriado. Em um cenário ideal, se houvesse condições para que se estabelecesse uma racionalização da terapêutica, nenhum paciente que inexoravelmente evoluiria para a SDR deixaria de receber o tratamento de modo profilático. Por outro lado, o melhor uso do arsenal terapêutico poderia gerar redução de custos, e principalmente redução do desconforto e dos riscos potenciais ocasionados aos bebês, pela administração, muitas vezes desnecessária, da medicação.<sup>27</sup>

Assim, a possibilidade de que seja desenvolvido um método diagnóstico preciso para avaliar a maturidade pulmonar, que possa ser usado antes ou imediatamente após o nascimento, deu origem a várias linhas de pesquisa.

---

### 1.2.3 Avaliação da Maturidade Pulmonar

Vários testes para avaliação da maturidade pulmonar fetal foram desenvolvidos desde a década de 1970. Dentre os mais conhecidos estão as dosagens da relação lecitina/esfingomielina, da fosfatidilcolina saturada, do fosfatidilglicerol e de proteínas específicas do surfactante, a medição da fluorescência de polarização automatizada TDx e a contagem de corpos lamelares. Testes que avaliam a função surfactante também foram criados, como Teste do Clique, Teste das Microbolhas Estáveis (TME) e o teste de Clements (*Shake Test*), este último com realização mais complexa e demorada. O Teste do Clique e o TME têm como vantagem o fato de serem testes mais rápidos, baratos e de mais fácil execução, apresentando ambos bons resultados quanto à reprodutibilidade.<sup>10, 18, 28</sup>

A aplicação do TME para predizer a SDR foi proposta inicialmente por Pattle<sup>10</sup> em 1979, que o estudou no líquido amniótico, mas somente na década de 1990 foi reavaliada por alguns autores, não somente no líquido amniótico, como também nas secreções traqueal e gástrica.<sup>29-34</sup>

O TME depende da capacidade do surfactante de formar bolhas estáveis muito pequenas (microbolhas). Uma vez agitada a secreção que contém o surfactante, são formadas bolhas grandes, bolhas médias e microbolhas. Quando não existe ou existe pouco surfactante pulmonar na interface ar-líquido, a tensão superficial exerce uma força de colapamento muito grande sobre a

---

bolha, promovendo a difusão do ar contido no seu interior. Na presença de surfactante em boa quantidade, a tensão superficial cai para próximo de zero, com a redução do raio da bolha e da superfície de interface. No momento em que isto ocorre, a bolha estabiliza. O número de microbolhas, definidas por Pattle como as que apresentam diâmetro inferior a 15 micrômetros, guarda proporcionalidade com a concentração e função do surfactante presente no fluido examinado.<sup>17</sup>

Chida et al.<sup>29</sup> avaliaram prospectivamente o TME no líquido amniótico e na secreção gástrica de 105 pacientes com menos de 35 semanas de idade gestacional. A secreção gástrica foi colhida dentro dos primeiros 30 minutos após o nascimento e o teste foi realizado em material fresco. Foram considerados como tendo SDR os pacientes que apresentassem necessidade de oxigênio maior do que 40% e/ou uma pressão média de vias aéreas maior ou igual a 7cm de H<sub>2</sub>O antes de 6 horas de vida, juntamente com radiografia de tórax compatível com o diagnóstico. Os autores encontraram valores preditivos positivos de 100% e 96% e valores preditivos negativos de 91% e 84% para o líquido amniótico e para a secreção gástrica, respectivamente. Concluíram que o teste é bastante acurado e que poderia ser usado como teste de beira de leito para definir pacientes deficientes de surfactante. O ponto de corte para definir deficiência de surfactante foi de 5 microbolhas por milímetro quadrado ( $\mu\text{b}/\text{mm}^2$ ) no líquido amniótico e 10  $\mu\text{b}/\text{mm}^2$  na secreção gástrica.

---

Em 2003, Fiori et al.<sup>33</sup> compararam o TME com o Teste do Clique. Ambos foram realizados na secreção gástrica de prematuros não ventilados, com idade gestacional entre 24 e 34 semanas. O objetivo foi determinar a utilidade dos testes na amostra obtida logo após o nascimento para prever a SDR. Com um ponto de corte em  $15 \mu\text{b}/\text{mm}^2$  encontraram uma sensibilidade de 83% e uma especificidade de 85% do TME para prever a SDR. Nesse trabalho, o TME mostrou-se mais acurado e de mais fácil realização que o Teste do Clique.

Em 2005, Seitz et al.<sup>34</sup> avaliaram a acurácia do TME no aspirado traqueal de prematuros para o diagnóstico da SDR. O estudo foi realizado com amostras de 74 pacientes. Prematuros sem SDR obtiveram uma contagem de microbolhas significativamente maior do que prematuros com SDR. Considerando um ponto de corte de  $120 \mu\text{b}/\text{mm}^2$  (no aspirado traqueal) para o diagnóstico da SDR, a sensibilidade do teste foi de 96,3% (IC 95% 79,1-99,8) e uma especificidade de 97,6% (IC 95% 85,9-99,9), demonstrando que o TME no aspirado traqueal é acurado para o diagnóstico de SDR e pode ser útil na decisão sobre o tratamento com surfactante para prematuros em ventilação mecânica.

Em 2006, Fiori et al.<sup>35</sup> publicaram resultados de um estudo observacional realizado durante 14 meses em Porto Alegre. Foram incluídos 98 pacientes com idade gestacional abaixo de 32 semanas ou com peso de nascimento abaixo de 1500 g, os quais tiveram o TME realizado na secreção gástrica imediatamente

---

após o nascimento. Os pacientes com  $<25 \mu\text{b}/\text{mm}^2$  receberam surfactante de modo profilático. Foi analisada a capacidade do teste em selecionar pacientes candidatos a profilaxia da SDR com surfactante pulmonar, encontrando-se um valor preditivo negativo para detectar a SDR de 93,2% (IC 95% 81,3-98,6).

O *European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome* de 2007 cita o TME como método capaz de reduzir a necessidade de intubação, através da capacidade preditiva do desenvolvimento da SDR em um grupo seletivo de pacientes, embora seu uso ainda não seja disseminado.<sup>32, 36</sup>

#### **1.2.4 Retratamento com Surfactante**

As pesquisas iniciais sobre a terapêutica de reposição com surfactante avaliaram geralmente o efeito de uma dose única. Nesses estudos, o tratamento com surfactante resultou em melhora dramática na oxigenação e nas necessidades ventilatórias. Entretanto, em muitos dos estudos que avaliaram a dose única, a melhora foi menor do que a esperada. Fujiwara et al.<sup>37</sup> em 1988 e Charon et al.<sup>38</sup> no ano seguinte descreveram grupos de pacientes que responderam apenas transitoriamente à terapia. A possibilidade

---

da inibição ou inativação do surfactante levou os investigadores a considerar a terapia de reposição utilizando múltiplas doses.

Observou-se que o surfactante é inativado nas vias aéreas de várias formas e que, em alguns bebês, múltiplas doses conferem melhor resultado. Na maioria das vezes o retratamento com surfactante é feito 12 horas após a dose anterior. Contudo, o uso rotineiro de mais de duas doses parece não oferecer benefícios adicionais na terapia da SDR. Parece ser mais adequado o uso de regimes individualizados, oferecidos de acordo com o estado do paciente (antecipando, retardando ou até mesmo suprimindo doses adicionais).<sup>4</sup>

Kattwinkel et al.,<sup>39</sup> em 2000, compararam a eficácia relativa da administração de duas ou mais doses de Infasurf® (ONY, Inc., Amherst, EUA) entre dois grupos, utilizando um baixo ponto de corte (necessidade de mais de 30% de concentração de oxigênio e ainda em ventilação mecânica) e um alto ponto de corte (mais de 40% de oxigênio e pressão média da via aérea maior que sete) para a indicação do retratamento. Para isso, estudaram uma amostra de 2.484 recém-nascidos que haviam recebido uma dose prévia de surfactante (independentemente se profilática ou de resgate), sendo que destes, 1.267 atingiram os critérios convencionais para retratamento e foram randomizados para um dos dois grupos. As doses foram administradas com um intervalo mínimo de seis horas, cada vez que o paciente atingia um dos dois critérios de retratamento, até no máximo quatro doses e 96 horas de vida. Dos pacientes que receberam tratamento profilático, 47% necessitaram de segunda dose por

---

persistirem com necessidade de concentração de oxigênio acima de 30% e ventilação mecânica. Destes, 33% foram classificados como casos “complicados”. O autor concluiu que seria aconselhável que esses bebês, com comprometimento perinatal ou sob suspeita de sepse ou pneumonia congênita, fossem tratados pelo critério que utiliza o ponto de corte mais baixo. O grupo era composto por bebês que tendiam a ser menores e mais imaturos e apresentar índices de Apgar mais baixos, apesar de terem recebido mais doses de corticóide antenatal.<sup>39</sup> Ainda hoje, o critério para retratamento é muito variável: a indicação da segunda dose inclui desde necessidade de oxigênio a 21% em ventilação mecânica, até necessidade de 60% de oxigênio.<sup>40</sup>

### **1.2.5 Suporte Ventilatório e uso do Surfactante Profilático**

Ainda não está bem estabelecido qual é o tipo de suporte ventilatório que deve ser oferecido aos pacientes após a administração profilática do surfactante. Alguns pesquisadores sugeriram uma abordagem que consiste em intubação endotraqueal, administração precoce do surfactante, ventilação com pressão positiva intermitente por um período curto, de não mais que uma hora, seguida de extubação. Esta abordagem denomina-se INSURE (*INtubation, SURfactant, EXTubation*).<sup>39</sup>

---



Stevens et al.<sup>41</sup> realizaram uma metanálise que avaliou o efeito do INSURE versus o manejo convencional (administração seletiva ou de resgate do surfactante, ventilação mecânica continuada e extubação com parâmetros ventilatórios baixos), em bebês não intubados previamente. O resultado preliminar obtido foi a associação do INSURE com marcada redução na necessidade de ventilação mecânica. Recentemente um estudo avaliou a abordagem INSURE associada ao uso de pressão positiva contínua de via aérea (CPAP - *continuous positive airway pressure*), concluindo que esta pode evitar os riscos da ventilação mecânica e da intubação prolongada e constituir-se em opção efetiva para o tratamento da SDR.<sup>42</sup>

A ventilação com pressão positiva intermitente para prematuros com SDR já foi reconhecida como fator contribuinte para a lesão pulmonar que pode levar ao desenvolvimento de displasia broncopulmonar. Um recente estudo observacional comparando a prevalência da doença pulmonar crônica em três grandes unidades de tratamento intensivo neonatal identificou o início da ventilação mecânica como o maior fator de risco para doença pulmonar crônica entre recém-nascidos de muito baixo peso.<sup>41</sup>

Contudo, alguns recém-nascidos, aparentemente, beneficiam-se de permanecer mais tempo em ventilação mecânica e não raro necessitam novas doses de surfactante. O efeito do surfactante pode deteriorar-se com o passar do tempo, sendo o mesmo rapidamente consumido em pulmões prematuros.<sup>43</sup> Esses bebês provavelmente não se beneficiem de tentativas de extubação

---

precoce, pois, eventualmente, podem necessitar reintubação (com conseqüentes efeitos colaterais, como hipóxia e trauma),<sup>44</sup> além de ocorrer atraso na administração da segunda dose de surfactante, o que resultaria em aumento da atelectasia e conseqüente piora clínica.

Neste contexto, o TME realizado precocemente surge como uma possível ferramenta para a caracterização dos pacientes que necessitarão múltiplas doses de surfactante. Constitui-se em um teste rápido, barato, de fácil execução e com bom valor preditivo para a avaliação da maturidade pulmonar.

---

### 1.3 REFERÊNCIAS

1. Kopelman BJ, Diagnóstico e tratamento em neonatologia São Paulo Ed Atheneu 2004 p67-76.
  2. Cloherty JP, Manual of Neonatal Care 5th edition Lipincott Willians & Willians 2008 341-7.
  3. United States of America. National Institutes of Health. Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes: NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. JAMA. 1995;273:413-8.
  4. McDonald CL, Ainsworth SB. An update on the use of surfactant in neonates. Current Pediatrics. 2004; v14 issue 4 aug 284-9.
  5. Hochheim K. Ueber einige Befunde in den Lungen von Neugeborenen und die Beziehung derselben zur Aspiration Von Fruchtwasser. Centralbl Pathol. 1903;14:537-38. Apud Obladen M. History of surfactant up to 1980. Biol Neonate. 2005;87:308-16.
-

- 
6. Rayleigh JWS. On the teory of surface forces - Parts I and II. *Philos Mag* 1890;30:285-98, 465-75. Apud Obladen M. History of surfactant up to 1980. *Biol Neonate*. 2005;87:308-16.
  7. Obladen M. History of surfactant up to 1980. *Biol Neonate*. 2005;87:308-16.
  8. Gruenwald P. Surface tension as a factor in the resistence of neonatal lungs to aeration. *Am J Obstet. Gynecol*. 1947;53:996-1007.
  9. Pattle RE. Properties, function and origin of the alveolar lining layer. *Nature* 1955;175:1125-6. Apud Robertson B, Taeusch HW, eds. *Surfactant Therapy for Lung Disease*. New York: Marcel Dekker Inc., 1995.
  10. 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 Obstet Gynaecol*. 1979;86:615-22.
  11. Clements JA. Surface tension of lung extracts. *Proc. Soc. Biol. Med*. 1957;95:1702.
  12. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J of Dis Child*. 1959;97:517-23.
  13. Fujiwara T, Maeta H; Chida S; Morita T; Watabe Y; Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980;1:55-9.
-

- 
14. Long WL, Corbert A. Clinical trials of natural surfactant extract in the respiratory distress syndrome [editorial]. *Clin Perinat.* 1994;65:137.
  15. Collaborative European Multicenter Study Group. Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: an international randomized clinical trial. *Pediatrics* 1988;82:683-91.
  16. Robertson B: Pathology and pathophysiology of neonatal surfactant deficiency. In Robertson B, et al (eds) Amsterdam, Elsevier Science Publisher 1984, p. 384-418.
  17. Jobe A, Ikegami M, Glatz T, Yoshida Y, Diakomanolis E, Padbury J. Duration and characteristics of treatment of premature lambs with natural surfactant. *J Clin Invest* 1981;67:370-5.
  18. Chida S. A Stable Microbubble Test for antenatal and Early Neonatal Diagnosis of Surfactant Deficiency. In: Robertson B, Taeusch HW, eds. *Surfactant Therapy for Lung Disease*. New York: Marcel Dekker Inc., 1995; p. 107-21.
  19. Fiori HH. Profilaxia Seletiva com Surfactante em Prematuros Nascidos com  $\leq 31$  Semanas de Idade Gestacional Usando o Teste de Microbolhas Estáveis no Aspirado Gástrico. Tese (Doutorado). Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Porto Alegre: PUCRS, 2005.
-

- 
20. Soll RF Prophylactic versus selective use of surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome; Cochrane review. In Cochrane Library Issue 1. Oxford: updated software.1999.
  21. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(2):CD000510.
  22. Halliday H. History of surfactant from 1980. Biol Neonate. 2005;87:317-22.
  23. Egberts J, de Winter JP, Sedin G, de Kleine MJ, Broberger U, van Bel F, Curstedt T, Robertson B. Comparison of prophylaxis and rescue treatment with Curosurf in neonates less than 30 weeks' gestation: a randomized trial. Pediatrics. 1993;92:768-74.
  24. Egberts J, Brand R, Walti H, Bevilacqua G, Bréart G, Gardini F. Mortality, severe respiratory distress syndrome, and chronic lung disease of the newborn are reduced more after prophylactic than after therapeutic administration of the surfactant Curosurf. Pediatrics. 1997 Jul;100(1):E4.
  25. Walti H, Paris-Llado J, Egberts J, Brand R, Bevilacqua G, Gardini F, Bréart G. Prophylactic administration of porcine-derived lung surfactant is a significant factor in reducing the odds for peri-intraventricular haemorrhage in premature infants. Biol Neonate. 2002;81:182-7.
-

- 
26. Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001456.
  27. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of <30 week's gestation. *Pediatrics*.1999;103(2):e24.
  28. Pereira MAR. Inter e intravariabilidade e o efeito do congelamento no teste das microbolhas estáveis realizado na secreção gástrica de recém-nascidos. Dissertação (Mestrado). Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Porto Alegre: PUCRS, 2006.
  29. Chida S, Fujiwara T, Konishi M, Sasaki M. Stable microbubble test for predicting the risk of respiratory distress syndrome: II. Prospective evaluation of the test on amniotic fluid and gastric aspirate. *Eur J Pediatr* 1993;152:152-6.
  30. 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;33:329-34.
  31. Friedrich W, Haufe M, Schmalisch G, Wauer RR : The stable microbubble test on tracheal aspirate samples from newborn babies for diagnosis of surfactant deficiency and/or surfactant malfunction. *Biol Neonate* 1998;73:10-8.
-

- 
32. Teeratakulpisarn J, Taksaphan S, Pengsaa K, Wiangnon S, Kosuwon W. Prediction of idiopathic respiratory distress syndrome by the stable microbubble test on gastric aspirate. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:383-9.
  33. 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; 31:509-14.
  34. Seitz EE, Fiori HH, Luz JH, Fiori RM. Stable microbubble test on tracheal aspirate for the diagnosis of respiratory distress syndrome. *Biol Neonate*. 2005;87:140-4.
  35. 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;34:66-70.
  36. Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, Greisen G, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Valls-i-Soler A, Halliday H. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat. Med*. 2007;35:175-86.
  37. Fujiwara T, Konishi M, Chida S, et al. Factors affecting response to a single postnatal dose of exogenous surfactant in surfactant treatment of lung disease. Report of the 96th Ross Conference on Pediatric Research. Ohio: Ross Laboratories, 1988.
-



- 
38. Charon A, Taeusch HE, Fitzgibbon C. Factors associated with surfactant treatment response in infants with severe respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1989;83:348-54
39. Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore P et al. High- versus low-threshold surfactant retreatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2000;106:282-8.
40. Soll RF. Multiple versus single dose natural surfactant extract for severe neonatal respiratory distress syndrome (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Updated software.
41. Stevens TP, Blennow M, Soll RF 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 Review). In *The Cochrane Library*, issue 2, 2007. Oxford: update software.
42. Bohlin K, Gudmundsdottir T, Katz-Salamon M, Jonsson B, Blennow M. Implementation of surfactant treatment during continuous positive airway pressure. *J Perinatol.* 2007;27:422-7.
43. Dunn MS, Shennan AT, Zyack D, Possmayer F. Bovine surfactant replacement therapy in neonates of less than 30 weeks' gestation: a randomized controlled trial of prophylaxis vs treatment. *Pediatrics* 1991; 87:377-86.
-

44. Lacaze-Masmonteil T. Exogenous surfactant therapy: newer developments.  
Semin Neonatol. 2003;8:433-40.
-

## 1.4 JUSTIFICATIVA

Vários graus de deficiência de surfactante podem estar presentes em prematuros. Especula-se que bebês mais maduros (e com menor grau de deficiência de surfactante) seriam os que provavelmente não necessitariam doses subsequentes de surfactante e, como resultado, teriam boas chances de sucesso utilizando o método INSURE. Por outro lado, recém-nascidos menos maduros seriam mais freqüentemente beneficiados por um maior número de doses de surfactante exógeno e/ou da sua manutenção em ventilação mecânica.

A hipótese de que um teste de avaliação da maturidade pulmonar pudesse auxiliar na diferenciação dos graus de imaturidade pulmonar e, de alguma forma, contribuir para a tomada de decisão com relação ao suporte ventilatório empregado nos pacientes com de  $\leq 31$  semanas de idade gestacional ou menos, motivou a realização deste estudo. Através da avaliação

---

das medidas de desempenho do TME, podemos testá-lo como uma ferramenta para

a predição da necessidade de dose suplementar de surfactante pulmonar nesse grupo de pacientes e, assim, contribuir para a decisão de qual suporte ventilatório poderia obter mais êxito ao ser empregado. A utilização de testes e fatores de risco para avaliar a necessidade de retratamento constitui um aspecto que ainda não foi bem explorado na literatura.

---

## **1.5 OBJETIVOS**

### **1.5.1 Objetivo Principal**

- Verificar a associação entre o resultado do Teste de Microbolhas Estáveis e a necessidade de doses suplementares de surfactante pulmonar em recém-nascidos prematuros, após dose profilática ao nascimento, baseada na contagem de microbolhas estáveis.

### **1.5.2 Objetivos Secundários**

- Calcular as medidas de desempenho do Teste de Microbolhas Estáveis para a predição da necessidade de segunda dose de surfactante.
-

- Identificar fatores de risco para a necessidade de segunda dose de surfactante na população alvo.

---

## **CAPÍTULO II**

---

## **2 PACIENTES E MÉTODOS**

### **2.1 Delineamento da pesquisa**

Foi realizado um estudo observacional do tipo coorte aninhada, tendo como base uma coorte histórica composta de recém-nascidos prematuros hospitalizados para tratamento intensivo.

### **2.2 Local da pesquisa**

O estudo foi realizado na Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal (UTIN) do Hospital São Lucas (HSL), hospital-escola da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, localizado em Porto Alegre, capital do Rio Grande do Sul. Por ser uma instituição de caráter universitário, o HSL presta assistência, principalmente, a pacientes do Sistema

---



Único de Saúde (SUS). Sua UTIN possui nível terciário de complexidade, de acordo com os princípios de regionalização dos serviços de saúde perinatal, descrito pela Academia Americana de Pediatria<sup>1</sup> e recomendado pelo Ministério da Saúde brasileiro,<sup>2</sup> sendo referência para o atendimento de recém-nascidos prematuros. A unidade possui 38 leitos, sendo 28 destinados ao atendimento de pacientes provenientes do SUS e 10 para o atendimento de pacientes particulares e de planos de saúde privados.

### **2.3 Pacientes**

Critérios de inclusão: foram selecionados todos os pacientes nascidos no HSL e internados na UTIN entre outubro de 2002 e novembro de 2006, com idade gestacional entre 23 e 31 semanas e peso acima de 500 gramas, tratados com surfactante de acordo com a rotina vigente para a profilaxia da Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR). A rotina utiliza o Teste das Microbolhas Estáveis (TME) para determinação do tratamento desde 2002.

Critérios de exclusão: foram excluídos os pacientes com malformações incompatíveis com a vida.

---

## **2.4 Cálculo do tamanho da amostra**

Foi estimado que com 71 pacientes sem necessidade de segunda dose de surfactante, o erro máximo seria entre 7 e 10% para o cálculo do valor preditivo negativo. Foi estimado um valor preditivo negativo de 90% para este cálculo, com um nível de confiança de 95%

## **2.5 Rotina para o uso de surfactante pulmonar em prematuros com risco de Síndrome do desconforto respiratório**

A partir do ano de 2002, bebês prematuros com menos de  $\leq 31$  semanas, nascidos no HSL, passaram a ter o TME realizado na secreção gástrica, o mais breve possível após o nascimento, pelos médicos da equipe neonatal (treinados previamente para este fim). A média de tempo com todo o processo de execução do teste é de 8 minutos.<sup>3</sup> Os pacientes com menos de 25 microbolhas/mm<sup>2</sup> ( $\mu\text{b}/\text{mm}^2$ ) – ponto de corte que apresenta sensibilidade próxima a 100% para SDR – recebem uma dose de 200 mg/kg de surfactante porcino Curosurf® (Chiesi Farmaceutici S.p.A., Parma, Itália) imediatamente após a realização do teste, antes de completar 30 minutos de vida. Os pacientes com resultado do teste superior a 25  $\mu\text{b}/\text{mm}^2$  somente recebem

---

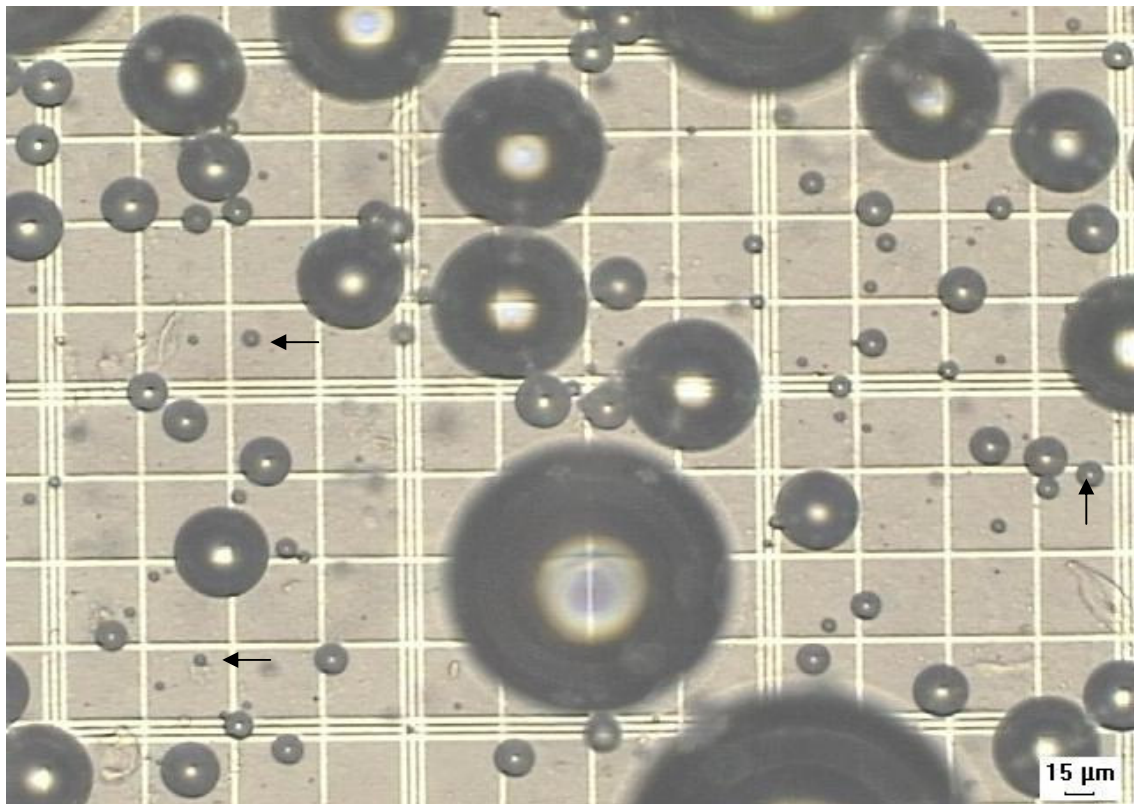
surfactante se preencherem critérios clínicos e radiológicos para o diagnóstico de SDR.

## **2.6 Técnica do Teste das Microbolhas Estáveis**

Na rotina do HSL, o TME é realizado por um dos neonatologistas ou residentes em neonatologia (supervisionados pelo médico responsável pela Unidade) que prestaram assistência ao paciente. Uma alíquota de fluido gástrico é aspirada até aproximadamente 5 cm na haste de uma pipeta de Pasteur de vidro de 230 mm (BRAND GMBH + CO KG, Wertheim, Alemanha), conectada a um pipetador de borracha e colocada sobre a área marcada de uma câmara de contagem do tipo *Neubauer Improved, Double Ruling Bright-line*, (Labex S/A, Goiânia, Brasil), sem a lamínula. Mantendo a ponta da pipeta quase tocando a câmara de contagem verticalmente, a alíquota é aspirada e expelida repetida e rapidamente por 20 vezes e, após, expelida sobre a área demarcada da câmara de contagem, a qual é imediatamente invertida e colocada no microscópio, formando uma gota pendente. Depois de 4 minutos, a câmara de contagem é examinada através de um microscópio óptico com aumento de 100 vezes, e as microbolhas (bolhas menores que 15  $\mu\text{m}$ ) são contadas com a ajuda de uma escala óptica. A contagem é realizada em pelo menos 5 dos 25 quadrados que formam 1  $\text{mm}^2$  (um quadrado em cada quadrante e o central). Em caso de dificuldade para contar as microbolhas nos campos centrais, devido, sobretudo, à concentração alta de bolhas grandes,

---

são contados campos mais periféricos. Estudos anteriores mostram um coeficiente de concordância de Kappa de 0,88 entre as contagens feitas por diferentes observadores, com um ponto de corte de  $25 \mu\text{b}/\text{mm}^2$ .<sup>3</sup>



**Figura 1** - Imagem digitalizada mostrando a visão microscópica de parte da área graduada da câmara de contagem. As setas indicam microbolhas com menos de  $15 \mu\text{m}$  de diâmetro.

## 2.7 Coleta e processamento dos dados

Foram revisados os arquivos da UTIN, os quais contêm informações sobre cada paciente internado, incluindo lista de problemas, resultados dos

principais exames e intervenções realizadas. Esses dados são rotineiramente preenchidos durante a internação e imediatamente após a alta hospitalar do paciente (anexo 1). A partir dos mesmos, foram selecionados os pacientes que apresentavam os critérios de inclusão. Os prontuários desses pacientes foram então localizados no Serviço de Arquivo Médico e revisados. Para o armazenamento dos dados, foi preenchida uma “ficha de coleta” (anexo 2) para cada um deles.

Os pacientes que receberam mais de uma dose de surfactante como tratamento tiveram seus prontuários revisados por um segundo pesquisador, que não o autor, para confirmar a interpretação dos dados, principalmente sobre os motivos que levaram os pacientes a receber a segunda dose de surfactante.

Os dados foram digitados em um banco programado para esse fim, utilizando o programa Microsoft Excel<sup>®</sup>, versão 2007 (apêndice). Foi realizada dupla digitação a fim de eliminar erros na transcrição das informações. O banco de dados foi codificado (apêndice) para que os dados pudessem ser processados e analisados utilizando os programas estatísticos Epi Info versão 3.3.2 e SPSS versão 11.5.

---

## 2.8 Operacionalização das variáveis

- *Idade gestacional (IG)*: foi obtida do prontuário do recém-nascido ou através do prontuário da mãe. Foi considerada correta a IG obtida através dos seguintes critérios, em ordem de preferência: 1) ecografia pré-natal realizada antes de 20 semanas; 2) idade calculada pela data da última menstruação (DUM) desde que não seja diferente em mais de 2 semanas em relação à IG obtida pela avaliação pós-natal; 3) exame físico do recém-nascido, pelo método New Ballard.<sup>4</sup>
  - *Peso do recém-nascido*: obtido da lista de problemas do paciente, conferido com a Declaração de Nascido Vivo (DNV) e expresso em gramas. Como rotina, é utilizada somente uma balança para o peso dos neonatos admitidos na UTIN.
  - *Sexo*: obtido do prontuário, conferido com a DNV.
  - *Escore de Apgar (1<sup>o</sup> e 5<sup>o</sup> minutos de vida)*: dados obtidos do prontuário do recém-nascido e/ou lista de problemas.
  - *Uso de corticóide pré-natal*: foi considerado como uso de corticóide, o uso materno de pelo menos uma dose de betametasona ou dexametasona durante o período compreendido entre uma semana e 12 horas antes do nascimento. Os dados foram conferidos, sempre que possível, com o prontuário materno.
-

- *Teste das Microbolhas Estáveis na secreção gástrica*: foi obtido do valor registrado no prontuário, sendo expresso em número de microbolhas por milímetro quadrado.
- *Morte antes da alta hospitalar da UTIN*: informação obtida do prontuário.
- *Displasia broncopulmonar*: definida como necessidade de oxigênio suplementar após 36 semanas de idade gestacional pós-concepcional; informação obtida do prontuário.
- *Pneumotórax*: informação obtida do prontuário.
- *Hemorragia pulmonar* informação obtida do prontuário.
- *Número de doses de surfactante*: obtido do prontuário.
- *Horário da administração do surfactante*: obtido do prontuário.

## **2.9 Análise estatística**

Variáveis quantitativas foram descritas usando média e desvio padrão. Na presença de dados assimétricos foi usada a mediana. Dados categóricos foram apresentados como percentagens com seus respectivos intervalos de confiança, obtidos via distribuição binomial.

---

O nível de significância foi definido como sendo  $\alpha = 0.05$ . Para comparação entre dois grupos foi usado o teste t de Student. Para a comparação de proporções com variáveis numéricas foi usado o teste do qui quadrado ou exato de Fisher quando apropriado. Foi usado um modelo de regressão logística para a análise da associação da necessidade de segunda ou mais doses de surfactante com variáveis selecionadas.

## **2. 10 Aspectos éticos**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HSL sob o número protocolar 06/03432. Tendo sido observacional e retrospectivo, não houve intervenção sobre o manejo dos pacientes, tratados conforme a rotina da UTIN. Os dados dos pacientes não foram utilizados para outros fins que não o da pesquisa. Dessa forma, foi deferida a dispensa da obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

---



## **2.11 Referências**

1. American Academy of Pediatrics. Standards and recommendations for hospital care of newborn infants. 6 ed. Illinois, 1977.
  2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Ações de Saúde. Coordenadoria de Saúde Materno Infantil. Programa de assistência à saúde perinatal: bases programáticas. Brasília: Ministério da Saúde, 1991.
  3. Pereira MAR. Inter e intravariabilidade e o efeito do congelamento no teste das microbolhas estáveis realizado na secreção gástrica de recém-nascidos. Dissertação (Mestrado). Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Porto Alegre: PUCRS, 2006.
  4. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, et al. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. J Pediatrics. 1991;119:417-23.
-

---

## **CAPÍTULO III**

---

**Artigo Original**

Stable Microbubble Test in Gastric Aspirates to Predict the Need for an  
Additional Dose of Surfactant

Verdum G, Fiori HH, Fiori R M.

Department of Pediatrics  
Hospital São Lucas  
Pontifícia Universidade Católica do RGS  
Porto Alegre - Brazil

---

---

## **INTRODUCTION**

Respiratory distress syndrome (RDS) still affects a great number of live births and is caused by a deficiency or dysfunction of pulmonary surfactant. The replacement therapy has become an established treatment.<sup>1</sup>

Studies show that prophylactic or early treatment with surfactant is apparently superior to rescue treatment for established RDS in infants with gestational ages less than 30 weeks.<sup>2</sup> In this set, accurate and rapid assessment of lung maturity may have a role in the decision of the early management of these babies. The stable microbubble test (SMT) is included among the most common tests for assessing surfactant function and have the advantage of being fast and easy to perform, requiring simple equipment. This test is routinely used at the Hospital São Lucas da PUCRS as an initial screening for pulmonary surfactant deficiency and the use of prophylaxis.<sup>3</sup>

Immediate extubation to continuous positive airway pressure (CPAP) after surfactant prophylaxis (INSURE technique) in RDS has been proposed to reduce the subsequent need for mechanical ventilation.<sup>4-7</sup> The use of mechanical ventilation, especially in the first few days of life, seems to considerably increase the risk and the incidence of broncopulmonary disease (BPD). The most premature infants seem to develop the worst forms of this

---

disorder. New strategies of ventilatory support are under research intending to avoid mechanical ventilation.

However, when small preterm babies are extubated precociously, a small but significant proportion of infants may require reintubation and additional dose(s) of surfactant. These patients may not benefit from the INSURE approach as the extubation may delay the administration of a second dose of surfactant.

The main objective of this study is to evaluate the usefulness of the SMT in gastric aspirates to predict the need for a second dose of surfactant in preterm babies who have received prophylactic surfactant based on a low microbubble count. We also intended to evaluate the association of other variables and the need for re-treatment.

---

## **MATERIAL AND METHODS**

A historic cohort study was conducted from October 2002 to November 2006 at Hospital São Lucas, a university hospital providing care mainly to patients from the public health system, located in the city of Porto Alegre, RS, Brazil.

A retrospective analysis was performed by reviewing 114 charts of the inborn preterm babies  $\leq 31$  weeks admitted to our neonatal intensive care unit (NICU) who had SMT count under 25 microbubbles/mm<sup>2</sup> ( $\mu\text{b}/\text{mm}^2$ ) and received prophylactic (or early) surfactant treatment.

The SMT is routinely used at the Hospital São Lucas da PUCRS as an initial screening for pulmonary surfactant deficiency. It is routinely performed according to the method described by Pattle et al.<sup>8</sup> with minor modifications, as it was described elsewhere.<sup>9</sup> The gastric fluid is collected and the SMT is performed immediately in the NICU from all neonates under 31 weeks of gestation. For values under 25  $\mu\text{b}/\text{mm}^2$ , surfactant (Curosurf®, Chiesi Farmaceutici S.p.A., Parma, Italy, in a dose of 200 mg/Kg) prophylaxis is given. Above this value rescue therapy with the same dose is implemented if needed, according to clinical signs:  $\text{pO}_2/\text{FiO}_2$  relation and chest radiography. For further doses, 100 mg/Kg of poractant alfa is used. Treatment after 48 hours of life is not adopted.

---

Data sources included:

**Maternal variables:** pregnancy-induced hypertension, diabetes mellitus, urinary tract infection, clinical chorioamnionitis, rupture of membranes greater than 18 hours, cesarean section, characteristics of amniotic fluid, and the use of maternal medication (corticosteroid and antibiotics).

**Infant variables:** birth weight, sex, postmenstrual age, intrauterine growth restriction, Apgar score, delivery room management, duration of oxygen therapy, and neonatal morbidities such as sepsis, pneumothorax, pulmonary hemorrhage, patent ductus arteriosus (PDA), intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, mortality and broncopulmonary dysplasia, defined as the need of oxygen at 36 weeks.

The records of the babies who received a second dose of surfactant were reexamined by another investigator to access interpreter agreement for the reason of the second dose. The study was approved by the research ethics committee of Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

### **Inclusion and exclusion criteria**

All inborn patients with 23-31 weeks of gestation, weighing more than 500g, which met criteria for prophylaxis, and followed exactly the hospital routine, were included.

---

Gestational age at delivery was determined according to the date of the last menstrual period, unless the gestational age indicated by an ultrasound obtained before 20 weeks of gestational age or if the New Ballard score examination differed from that determined from the last menstrual period by more than two weeks. Patients with major malformation incompatible with life were excluded.

### **Sample size**

We expected to include one hundred patients by reviewing the number of patients that was admitted in our NICU in previous years. An error ranging from 7 to 10% for a negative predictive value was estimated.

### **Statistical Analysis**

Quantitative variables were described using mean and standard deviation. Median and percentual was obtained in the presence of asymmetric variables. Student t test was used for numeric variables and Fisher's test to compare proportions. All the statistical analyses were performed by Epi Info 3.3.2 and SPSS 11.5 statistical softwares.

---



**RESULTS**

A total of 114 patients were eligible for the SMT based prophylaxis. Only seven patients weighed more than 1500g. Of the subjects studied, 36 (32%) received two or more doses of surfactant, and the main reasons or conditions associated to the second dose were RDS 12 (33%), continued high FiO<sub>2</sub> 5 (14%), pneumothorax 4 (11%), hemodynamic instability 1 (3%), selective first dose 5 (14%) and pulmonary hemorrhage before second dose 9 (25%). Babies with pulmonary hemorrhage were excluded from the statistical analysis because the need for the second dose was clearly caused by this clinical condition. The basal characteristics and outcomes of the 105 patients are shown in Table 1.

---

Table 1—Characteristic and outcomes of the sample

Characteristics	Descriptive Statistics
<b>n = 105</b>	
Birth weight, grams	998±322 [525 to 1930]
Gestational age, weeks	27.6±2.2 [23 to 31]
Male Sex, n (%)	64 (61.0)
Cesarian section, n (%)	41 (39.0)
<b>n = 102</b>	
Apgar first minute	5.2±2.5 [0 to 9]
<b>n = 103</b>	
Apgar fifth minute	7.2±1.7 [0 to 9]
<b>n = 98</b>	
Prom > 18 hours	15 (14.3)
<b>n=102</b>	
Any antenatal steroid, n (%)	77 (73.3)
<b>n=102</b>	
Intraventricular hemorrhage, n (%)	25 (24.2)
<b>n = 93</b>	
Pneumothorax, n (%)	9 (8.6)
<b>n = 104</b>	
Indometacin, n (%)	39 (37.5)
<b>n = 101</b>	
Mortality, n (%)	22 (21.0)

Data are presented as mean ± standard deviation, [minimum and maximum], number and (percentual). PROM: Prolonged rupture of amniotic membranes

The mean and proportions of the principal risk factors are presented in Table 2.

**Table 2** – Comparison between the groups which received a second or more dose of surfactant and only one dose of surfactant

Characteristics	Use of two or more doses of surfactant	Only one dose of surfactant	P
Weight, grams	**851 ± 273	°°°1049 ± 322	0.005
Gestational age, weeks	**26.2 ± 1.8	°°° 28.1 ± 2.1	< 0.001
Any antenatal steroid, n (%)	*18 (69.2)	°59 (77.6)	0.55
Indometacin, number of patients and percentual (%)	**15 (55.6)	°°24 (31.2)	0.040
SMT, number µb/mm <sup>2</sup>	**5.4±3.6	°°°7.7±4.5	0.028
	5 [0 - 11]	7 [0 - 22]	

Data are presented as mean ± standard deviation, median [minimum - maximum], and count (%).

SMT: stable microbubble test. \*n=26 ;\*\*n=27; °n=76 ;°°n=77; °°°n=78

In our sample the previous probability of a newborn to require a second dose of surfactant was calculate as 25.7%. The probability, stratified by the number of microbubbles found in the SMT is presented in Table 3.

**Table 3** – Occurrence of two or more doses of surfactant considering basal levels obtained on the stable microbubble test (SMT)

SMT range ( $\mu\text{b}/\text{mm}^2$ )	Two or more	Only one dose of	Probability of the	
	doses of surfactant n = 27	surfactant n = 78	LR	second dose of surfactant (%)
0 - 2	8	10	2.31	44.4
3 - 5	6	15	1.16	25.6
6 - 10	12	34	1.02	26.1
$\geq 11$	1	19	0.15	4.9

LR: likelihood ratio

Prenatal use of steroids was not statistically associated to the necessity of further doses of surfactant. A model of logistic regression for the occurrence of two or more doses of surfactant based on the selected variables is presented in Table 4.

**Table 4** – Model of logistic regression for the occurrence of two or more doses of surfactant based on the selected variables

Variable	OR	CI 95%	P
SMT, $\mu\text{b}/\text{mm}^2$	0.89	0.79 a 1.01	0.075
Gestational age, weeks	0.66	0.47 a 0.93	0.016
Weight, g	1.00	0.99 a 1.00	0.94
Any antenatal steroid, n (%)	0.69	0.22 a 2.17	0.53

SMT: stable microbubble test, OR: odds ratio, CI: confidence interval, P: statistic significance

With a SMT result of  $\leq 10 \mu\text{b}/\text{mm}^2$  the negative predictive value was 91% (95% CI 68-98%) but the positive predictive value was low.

If we analyze patients with less than 27 weeks of gestational age and  $\leq$  than  $10 \mu\text{b}/\text{mm}^2$  as criteria for the necessity of a second dose of surfactant, a sensitivity of 78% and a specificity of 72% are found with a 90.3% of negative predictive value and 48.8% of positive predictive value.

## **DISCUSSION**

In the present article we studied preterm babies who need more than one dose of surfactant after prophylactic or early surfactant treatment. Although many studies report some data about patients receiving surfactant retreatment, none of these had the main objective to look specifically to this subgroup of preterm babies. A better knowledge of which kind of neonate requires further doses may help to identify precociously these patients and consequently might contribute to clinical practice.

Our results demonstrate that a small number of microbubbles and a low gestational age were associated risk factors. In the cohort studied, the majority of patients that received more than one dose of surfactant had some associated condition like a poor response to the treatment, selective administration to one lung, hemodynamic instability or pulmonary hemorrhage.

It is known that many conditions can cause surfactant inhibition or consumption such as pneumonia and PDA.<sup>10</sup> It is also important to consider that the associated conditions may be the reasons why many infants of this group of patients deteriorate after a few hours and need to receive more doses of surfactant, even if the surfactant function is not significantly affected. It was frequent the description of no response to the additional doses in our sample. This imposes an important limitation when we try to verify the association between surfactant situation at birth and the need for retreatment.

---

---

It is known that Curosurf<sup>®</sup> (Poractant) is more efficacious if used with multiple (up to three) doses rather than a single dose in some patients.<sup>11</sup> However, one of the few aspects that have not been studied concerning the need for retreatment is the amount of surfactant given in the first dose. There is some suggestion that the use of higher doses (200mg/Kg) in the first dose are more effective.<sup>12</sup> In our study, all patients received early treatment with higher doses of Poractant.

We found a borderline independent association between a lower number of microbubbles and the use of more doses of surfactant. It is important to consider that the subjects included represent an extremely selected group of patients that already had a low microbubble count (less than 25  $\mu\text{b}/\text{mm}^2$ ). The great majority of patients, with more than 25  $\mu\text{b}/\text{mm}^2$ , who were not included in this study, did not even require the first dose of surfactant. It is not possible state that a lower surfactant pool or function at birth was the responsible for the association. It is possible that a great proportion of the babies with microbubble counts closer to 25  $\mu\text{b}/\text{mm}^2$  were not surfactant deficient at birth. The use of a cut-off point of 10  $\mu\text{b}/\text{mm}^2$  was suggested previously by Chida and colleagues for the diagnosis of RDS.<sup>13</sup> Other aspect that should be considered is that many infants with immature test do not develop RDS.

Lower gestational age was even more associated with the use of additional doses of surfactant. The group of more immature babies is also at increased risk for the clinical conditions such as hemodynamic instability and

---

PDA and this may explain the need for retreatment. This group of patients may also have lower amounts of endogenous surfactant at birth that could not be detected by the SMT. Prenatal steroids were not associated with the need of a second dose of surfactant in our sample. The use of antenatal steroids acts as a factor in the maturity of fetal lungs, and consequently, it is important for the production of surfactant. The lack of statistical association between the prenatal use of steroids and the necessity of further doses of surfactant was unexpected.

CPAP increases the functional residual capacity and its use has been shown to reduce the need for subsequent ventilation.<sup>14</sup> Increasingly CPAP has successfully been used to manage small preterm infants with RDS<sup>15</sup> and when combined with surfactant therapy reduced the need for mechanical ventilation in infants with moderately severe RDS, especially when administered early or prophylactically to prevent the disease.<sup>16</sup>

Mechanical ventilation can be rationalized in a number of ways in which the goal is to reduce the number of infants treated unnecessarily, minoring the chance to develop broncodysplasia and improving outcomes in preterm infants. One of the proposed manners is by the “INSURE” technique that has shown in randomized trials to reduce the need for mechanical ventilation<sup>6</sup>

---



**CONCLUSION**

The need for more than 1 dose of surfactant is very unlikely with SMT in gastric fluid above 10MB/mm<sup>2</sup> and gestational ages above 27 weeks. Low positive predictive values suggest that SMT has little clinical value to predict the need for retreatment in this low count range. The results possibly indicate that the patients with SMT>10 µb/mm<sup>2</sup> may not need the first dose of surfactant as previously suggested by Chida et al.<sup>13</sup>

---

**REFERENCES**

1. Soll RF. Multiple versus single dose natural surfactant extract for severe neonatal respiratory distress syndrome (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2,2007. Oxford: Update Software.
  2. Halliday HL. History of surfactant from 1980. *Biol Neonate*. 2005;87:317-22.
  3. 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;34:66-70.
  4. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of <30 weeks' gestation. *Pediatrics*. 1999;103:E24.
  5. Verder H, Robertson B, Greisen G. Surfactant Therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1999;331:1051-5.
  6. Stevens TP, Blennow M, Soll RF. 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 Review. 2002;(2): CD003063
-

- 
7. Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore P et al. High- versus low-threshold surfactant retreatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2000;106:282-8.
  8. Pattle RE, Kratzing CC, Parkinson CE et al. Maturity of fetal lungs tested by production of stable microbubbles in amniotic fluid. *Br J Obstet Gynaecol* 1979;86:615-22.
  9. Seitz EE, Fiori HH, Luz JH, Fiori RM. Stable microbubble test on tracheal aspirate for the diagnosis of respiratory distress syndrome. *Biol Neonate*. 2005;87:140-4.
  10. McDonald CL, Ainsworth SB. An update on the use of surfactant in neonates. *Current Pediatrics* 2004; v14 issue 4 aug 284-289.
  11. Speer CP, Robertson B, Cursted T, et al. Randomized European multicenter trial of surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome:single versus Multiple doses of Curosurf. *Pediatrics* 1992;89:13-20
  12. Halliday HL, Tarnow-Mordi WO, Corcoran CC. Multicentre randomized trial comparing high and low dose surfactant regimens for the treatment of respiratory distress syndrome (the Curosurf 4 trial). *Arch Dis Child* 1993;69:276-80
-

- 
13. Chida S, Fujiwara T, Konishi M, Sasaki M. Stable microbubble test for predicting the risk of respiratory distress syndrome: II. Prospective evaluation of the test on amniotic fluid and gastric aspirate. *Eur J Pediatr* 1993;152:152-6.
  14. Millet V, Lacroze V, Bartoli JM, Samperiz S, Leclaire M, Unal D. Pression positive continue precoce en salle de travail. *Arch Pediatr*. 1997;4:15-20.
  15. Jónsson B, Katz-Salamon M, Faxelius G, Broberger U, Lagercrantz H. Neonatal care of very-low-birthweight infants in special-care units and neonatal intensive-care units in Stockholm. Early nasal continuous positive airway pressure versus mechanical ventilation: gains and losses. *Acta Paediatr Suppl* 1997;419:4-10.
  16. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of <30 week's gestation. *Pediatrics*.1999;103(2):e24.
-

---

## **CAPÍTULO IV**

---

## 4 CONCLUSÕES

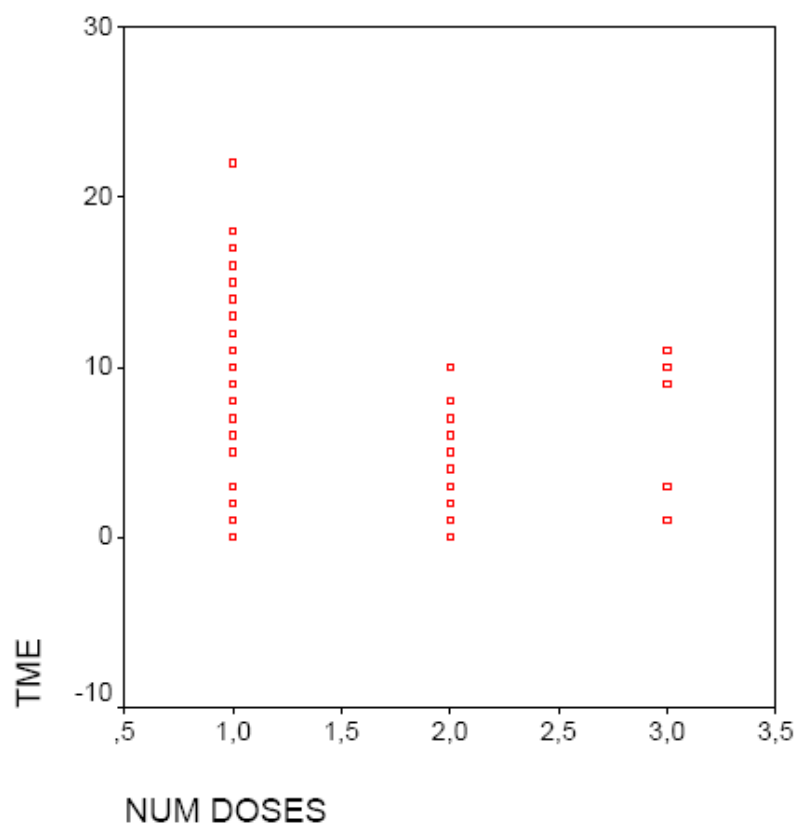
1. Os resultados sugerem que em prematuros com menos de  $\leq 31$  semanas, com uma contagem baixa de microbolhas haja uma associação fraca entre o TME e a necessidade de doses suplementares de surfactante.
  2. A predição da necessidade de doses suplementares de surfactante no ponto de corte onde o TME obteve de maior significância ( $\leq 10 \mu\text{b}/\text{mm}^2$ ) mostrou alto valor preditivo negativo, mas baixo valor preditivo positivo. Isto sugere pouca aplicabilidade clínica para o teste.
  3. O principal fator de risco para a necessidade de doses suplementares (segunda ou terceira dose) de surfactante foi a idade gestacional.
-

---

# **CAPÍTULO V**

---

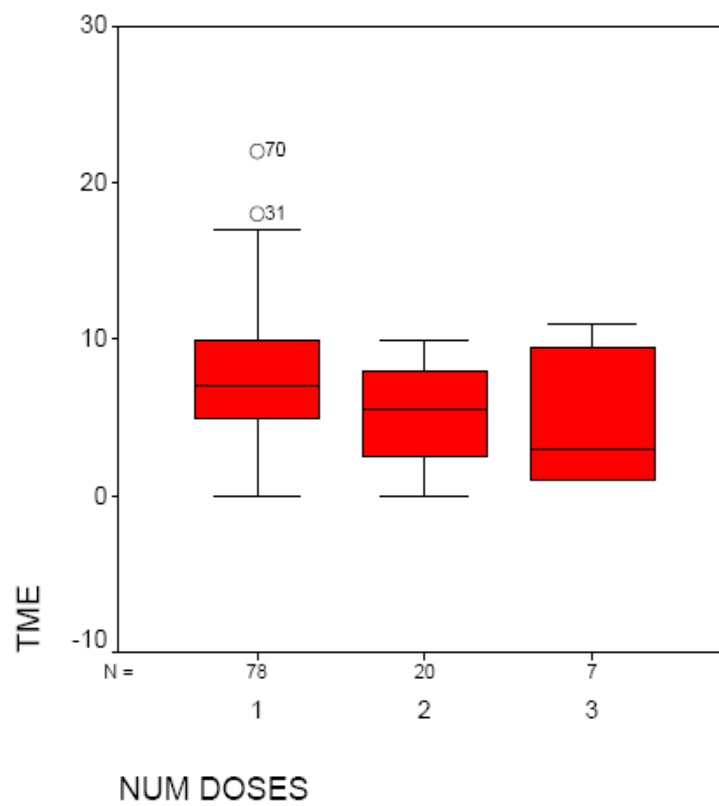
## 5 OUTROS RESULTADOS



Distribuição entre o resultado do Teste de Microbolhas Estáveis em  $\mu\text{b}/\text{mm}^2$  e o número de doses administradas de surfactante pulmonar



## TME



Distribuição entre o resultado do Teste de Microbolhas Estáveis em  $\mu\text{b}/\text{mm}^2$  e o número de doses administradas de surfactante pulmonar

---

# **ANEXOS**

---

### Anexo 1 – Lista de Problemas da UTIN - frente

<b>H. São Lucas</b>	<b>UTI Neonatal</b>	Ano: _____ Mês: _____ Nº _____
Nome: _____ Reg n° _____ Endereço: _____ Telefone: ( ) _____ Parto: HSL ( ) Adm. Fora ( ) De casa ( ) Outro Hosp. ( ) Qual: _____ Cidade: _____ Tipo Int.: SUS ( ) Part ( ) Conv. ( ) Qual? _____ Peso nasc. _____ g Peso Hospit: _____ g Cor ( ) (B/P/M/A) Sexo ( ) (M/F) Apgar 1° min. _____ Apgar 5° _____ Id. gest.(ped) _____ sem. Peso/IG: AIG PIG GIG Data nasc.: _____ Data Int.: _____ Internação anterior HSL: ( ) Data da alta: _____ Para casa: ( ) Para outro hosp.: ( ) Qual: _____ Médico que encaminhou: _____ End. do médico _____ _____ Tel. médico _____ Tel. Hospital _____ _____		
<b>LISTAS DE PROBLEMAS</b>		
	<b>Início</b>	<b>Resol.</b>
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
<b>* CRIB (nos menores de 1500 g):</b>		
Tempo na UTI (I, II, III e Isol.): _____ d. Tempo em Cuidados Intermediários: _____ d Tempo Total (UTIN + CI): _____ d. Pediatra do RN: _____ Neonatologista responsável: _____ Rubrica: _____		
<b>Nota: se necessário, usar folha adicional</b>		

## Lista de Problemas da UTIN - verso

<p><b>DIAGNÓSTICOS</b></p> <p><b>A. DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Adaptação respiratória do nascimento</li> <li>2. Taquipnéia transitória (inclui SAR tipo II)</li> <li>3. Membrana hialina             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Raio-X típico</li> <li>b. Raio-X não típico</li> </ol> </li> <li>4. Aspiração de mecônio</li> <li>5. Aspiração (outras síndromes)</li> <li>6. Hipertensão pulmonar persistente</li> <li>7. Pneumonia             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Cong.</li> <li>b. Adq.</li> <li>c. Incerta</li> </ol> </li> <li>8. Pneumotórax</li> <li>9. Pneumomediastino</li> <li>10. Enfisema pulmonar</li> <li>11. Displasia broncopulmonar</li> <li>12. Apnéia da prematuridade</li> <li>13. Outro(s) distúrbio(s) respiratório(s)             <p>Quais? _____</p> </li> </ol> <p><b>B. DISTÚRBIOS CÁRDIO-CIRCULATORIOS</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>14. Ductus arteriosus</li> <li>15. Cardiopatia congênita             <p>Qual? _____</p> </li> <li>16. Cardiopatia sem diagnóstico etiológico</li> <li>17. Insuficiência cardíaca</li> <li>18. Edema generalizado</li> <li>19. Hydrops Fetalis</li> <li>20. Hipotensão - Choque</li> <li>21. Outro(s) dist. cárdio-circulatório(s)             <p>Qual(is)? _____</p> </li> </ol> <p><b>C. ICTERICIA-PROBL. HEMATOLÓGICOS</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>22. Hiperbil. Indireta de causa desconhecida</li> <li>23. Hiperbilirrubinemia direta             <p>Causa: _____</p> </li> <li>24. Hiperbilirrubinemia indireta de causa conhecida             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Rh</li> <li>b. ABO</li> <li>c. Outra: _____</li> </ol> </li> <li>25. Ictericia fisiológica (Bili ↓ 12 mg. S/causa)</li> <li>26. Hemorragia (exceto cerebral)             <p>Local: _____</p> </li> <li>27. CIVD</li> <li>28. Anemia             <p>Causa: _____</p> </li> <li>29. Policitemia (Ht ↑ 65%)</li> <li>30. Outro. Qual: _____</li> </ol> <p><b>D. DISTÚRBIOS ENDÓCRINO-METABÓLICOS</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>31. Hipoglicemia</li> <li>32. Hiperglicemia</li> <li>33. Hipocalcemia</li> <li>34. Hipomagnesemia</li> <li>35. Hiponatremia</li> <li>36. Hipotermia</li> <li>37. Desidratação</li> <li>38. Filho de diabética</li> <li>39. Outro. Qual? _____</li> </ol> <p><b>E. DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>40. Asfixia perinatal</li> <li>41. Convulsões</li> <li>42. Tremores</li> <li>43. Hemorragia intraventricular             <p>Grau máximo: I II III IV Indeterm.</p> </li> <li>44. Hemorragia cerebral (não intrav.)</li> <li>45. Hidrocefalia</li> <li>46. Malformação do SNC Qual: _____</li> <li>47. Outro problema neurológico             <p>Qual: _____</p> </li> </ol> <p><b>INFECÇÃO</b></p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="width: 10%; text-align: center;">(A)*</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">(B)*</th> <th style="width: 20%; text-align: center;">Germe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>48. Septicemia</td> <td style="text-align: center;">( )</td> <td style="text-align: center;">( )</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>49. Meningite</td> <td style="text-align: center;">( )</td> <td style="text-align: center;">( )</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>50. Intestinal</td> <td style="text-align: center;">( )</td> <td style="text-align: center;">( )</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>51. Cutânea</td> <td style="text-align: center;">( )</td> <td style="text-align: center;">( )</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>52. Onfalite</td> <td style="text-align: center;">( )</td> <td style="text-align: center;">( )</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>53. Conjuntivite</td> <td style="text-align: center;">( )</td> <td style="text-align: center;">( )</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>54. Pneumonia</td> <td style="text-align: center;">( )</td> <td style="text-align: center;">( )</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>55. Outra</td> <td style="text-align: center;">( )</td> <td style="text-align: center;">( )</td> <td>_____</td> </tr> </tbody> </table> <p>Localização: _____</p> <p>* (A) Comprovado por cultura      *(B) Cultura neg. ativa</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>56. Infecção?             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Antibióticos por Antecedentes Obst. (s/clínica)</li> <li>b. Antibióticos por Procedimentos Invasivos</li> <li>c. Antibióticos por Incerteza Diagnóstica</li> </ol> </li> </ol>		(A)*	(B)*	Germe	48. Septicemia	( )	( )	_____	49. Meningite	( )	( )	_____	50. Intestinal	( )	( )	_____	51. Cutânea	( )	( )	_____	52. Onfalite	( )	( )	_____	53. Conjuntivite	( )	( )	_____	54. Pneumonia	( )	( )	_____	55. Outra	( )	( )	_____	<ol style="list-style-type: none"> <li>57. Adquirida             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. HSL</li> <li>b. Outro Hospital</li> </ol> </li> <li>58. Infecção bacteriana congênita</li> <li>59. Comunitária             <ol style="list-style-type: none"> <li>60. Aquisição incerta</li> </ol> </li> <li>61. Infecção congênita crônica             <p>Qual? _____</p> </li> <li>62. Virose adquirida</li> </ol> <p><b>G. DISTÚRBIOS DIGESTIVOS</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>63. Diarréia não bacteriana</li> <li>64. Enterocolite necrosante</li> <li>65. Refluxo gastro-esofágico</li> <li>66. Malformação digestiva             <p>Qual? _____</p> </li> <li>67. Vômitos</li> <li>68. Outro distúrbio digestivo             <p>Qual? _____</p> </li> </ol> <p><b>H. OUTROS DISTÚRBIOS</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>69. Depressão anestésica             <p>Qual droga _____</p> </li> <li>70. Efeitos drogas mãe (não anestésicos)             <p>Qual ? _____</p> </li> <li>71. Intoxicação medicamentosa do RN             <p>Qual ? _____</p> </li> <li>72. Trauma obstétrico             <p>Qual ? _____</p> </li> <li>73. Distúrbio gênito-urinário             <p>Qual ? _____</p> </li> <li>74. Insuficiência renal             <p>Causa: _____</p> </li> <li>75. Tumor             <p>Qual ? _____</p> </li> <li>76. Problema ortopédico             <p>Qual ? _____</p> </li> <li>77. Doença ocular (exceto conjutivite)             <p>Qual ? _____</p> </li> <li>78. Doença cutânea (exceto infecção)             <p>Qual ? _____</p> </li> <li>79. Doença dismorfológica (cromossômica, genética, embriológica, deformações)             <p>Qual ? _____</p> </li> <li>80. Anomalia congênita isolada             <p>Qual ? _____</p> </li> </ol> <p><b>I. OUTRA PATOLOGIA NÃO LISTADA</b></p> <p>Qual? _____</p>
	(A)*	(B)*	Germe																																		
48. Septicemia	( )	( )	_____																																		
49. Meningite	( )	( )	_____																																		
50. Intestinal	( )	( )	_____																																		
51. Cutânea	( )	( )	_____																																		
52. Onfalite	( )	( )	_____																																		
53. Conjuntivite	( )	( )	_____																																		
54. Pneumonia	( )	( )	_____																																		
55. Outra	( )	( )	_____																																		
<b>PROCEDIMENTO</b>																																					
<ol style="list-style-type: none"> <li>81. Cat. Art. Umbilical</li> <li>82. Cat. veia umbilical</li> <li>83. Cat. venoso central             <p>Oxigênio Dias: _____</p> </li> <li>85. CPAP Nasal Dias: _____</li> <li>86. Respirador Dias: _____</li> <li>87. Transf. Nº: _____</li> <li>88. Foto</li> <li>89. Exsang.-transfusão</li> <li>90. NPT</li> <li>91. Cirurgia (não flebotomia)             <p>Qual? _____</p> </li> <li>92. Flebotomia (não veia umbilical)</li> <li>93. Complicações de procedimentos             <p>Quais ? _____</p> </li> <li>94. Outros procedimentos não listados             <p>Quais ? _____</p> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>95. Antibióticos. Quais: _____</li> </ol>																																				
<b>DROGAS</b>																																					
<ol style="list-style-type: none"> <li>96. Aminof. Teofilina</li> <li>97. Fenobarbital</li> <li>98. Morfínicos</li> <li>99. Adrenalina UTIN</li> <li>100. Tolazolina</li> <li>101. Furosemide</li> <li>102. Hidantal</li> <li>103. Indometacina</li> <li>104. Dopamina</li> <li>105. Dobutamina</li> <li>106. Pancurônio</li> <li>107. Surfactante.             <p>Qual? _____</p> </li> <li>108. Óxido nítrico</li> <li>109. Outras drogas.             <p>Quais? _____</p> </li> </ol>																																					
<b>CONDIÇÕES DE ALTA</b>																																					
<ol style="list-style-type: none"> <li>110. Boas</li> <li>111. Óbito             <p>Dias: _____ Horas: _____</p> </li> <li>112. Melhorado</li> <li>113. Sem melhora</li> <li>114. Seq. neurol.</li> </ol>																																					

## Anexo 2 - Ficha de Coleta dos dados

NOME				DATA NASC		REGISTRO	
IG		peso		sexo		AIG	
hipert		diabetes		infecção		ITU	
br>18		br>24h		LAn1o2p3		LASANG	
LAMEC		LAPUR		PRE-NATAL		cort doses	
CORTIC		CORTDIAS		VENTSP		APGAR1	
APGAR5		TIPOPVAG1		DISFTME		TUBOTME	
estáveis		TME®		tmetraqueia		macrob	
tmeMIN		SURFACT		surfmin		NUM DOSES	
FIO6		FiO12		FIO24		FIO48	
FIO72		FIO7D		FIO28D		SAT6	
SAT12		SAT24		SAT48		SAT72	
SAT-7D		SAT-28D		PIP6		PIP12	
PIP24		PIP48		PIP72		PIP7D	
PIP28D		PEEP6		PEEP12		PEEP24	
PEEP48		PEEP72		PEEP7D		PEEP28D	
FR6		FR12		FR24		FR48	
FR72		FR7D		FR28D		TEMPO-O2	
TEMPO- OX		PNEUMT		DUCTUS		INDOMET	
IND- PROF		DBP		HIV(grau)		HEMPULM	
SEPSEC ONG		SEPSE ADQ		ECN		obito 28d	
OBITO		IDADE OBITO		DIAS INT			

---

### Anexo 3 - Abstract publicado no Neonatology Fetal and Neonatal Research

(formely Biology of Neonate) 91(4) 281-330 (2007)

Foi apresentado oralmente no “22<sup>nd</sup> International Workshop on Surfactant Replacement, Ancona, Italy June 7-9, 2007”.

---

5

#### **Stable Microbubble Test in Gastric Aspirates to Predict the Need for an Additional Dose of Surfactant**

*G. Verdum, H.H. Fiori, R.M. Fiori*

Department of Pediatrics, Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brazil

**Background:** Immediate extubation to continuous positive airway pressure after giving surfactant (INSURE technique) has been proposed. A significant proportion of preterm infants extubated need reintubation to receive further surfactant. We hypothesized that the need for a second dose could be predicted by the result of the stable microbubble test (SMT). **Objective:** To evaluate the usefulness of the SMT in gastric aspirates to predict the need for a second dose of surfactant in a group of preterm infants who received selective prophylaxis with surfactant based on low microbubble (MB) count. **Methods:** We retrospectively reviewed the charts of 100 preterm infants  $\leq 31$  weeks' gestation who had low MB count ( $< 25$  MB/mm<sup>2</sup>) and received selective surfactant prophylaxis. The association between the MB count and other neonatal variables with the need for a second dose of surfactant was also studied. **Results:** Twenty-eight of 30 babies who received a second dose of surfactant had an MB count  $\leq 10$  (sensitivity 93%; 95%CI 77–99%), predictive negative value 91% (95%CI 68–98%). However, specificity of the test was low. Patent ductus arteriosus and low gestational age were significantly associated with the need for a second dose of surfactant. Antenatal steroids were not associated with the need for retreatment. **Conclusion:** An MB count  $\geq 10$  indicates that the probability of needing an additional dose of surfactant is low. This may be of value in the decision to extubate after surfactant prophylaxis. **Ethical Approval:** approved by the Ethical Committee of PUCRS.

---

---

# APÊNDICES

---

## **Apêndice 1 – Abreviaturas do Banco de Dados**

APGAR1 – Apgar no primeiro minuto de vida

APGAR5 – Apgar no quinto minuto de vida

BR>18 – Mãe com bolsa rota há mais de 18h

CORTIC – corticóide antenatal: 1 = sim; 0 = não

DOSES – número de doses de surfactante

DBP -- Displasia broncopulmonar

DUCTUS – *ductus arteriosus*: 1 = sim; 0 = não

ECN – enterocolite necrosante 1 = sim; 0 = não

HEM PULM = hemorragia pulmonar 1=sim 0= não

HIV(graú) – hemorragia intracraniana 1= sim; 0 = não

IDADE OBITO – idade no óbito em dias

IG – idade gestacional em semanas

Indomet = uso de indometacina

LA – volume de líquido amniótico: 1 = normal; 2 = oligodrâmnios; 3 = polidrâmnios

Num – número do paciente

OBITO – 1=sim; 0 = não (óbito até o momento da alta)

obito 28d – 1 = sim; 0 = não (óbito antes dos 28 dias)

Peso – peso em gramas

PNEUMT - pneumotórax: 1 = sim; 0 = não

Sexo – 1 = masculino; 0 = feminino

TME – número de microbolhas do Teste de Microbolhas Estáveis

---



**Apêndice 2-Banco de Dados feito a partir da Revisão dos Prontuários –  
Parte I**

num	IG	peso	sexo	br>18	LAn1o2p3	CORTIC	APGAR1	APGAR5	TIPOPVAG1	TME	NUM DOSES	PNEUMT
1	25	775	0	0	1	1	4	8	1	3	3	0
2	28	850	1	0	1	0	8	9	0	3	2	0
3	28	820	0	0	0	1	3	5	0	1	3	0
4	25	860	1	0	1	0	6	7	1	3	1	0
5	29	1185	0	1	1	1	5	7	1	12	1	0
6	30	1185	0	0	1	1	8	9	0	8	1	0
7	27	1200	1	0	1	1	7	9	0	10	1	0
8	30	1280	1	0	1	0	6	7	0	12	1	0
9	25	525	1	0	1	1	6	8	0	17	1	0
10	25	835	0	0	1	1	7	8	0	8	2	1
11	25	530	0	0	1	1	2	4	0	4	2	1
12	25	915	1	0	1	1	4	7	0	7	2	1
13	29	765	0	0	1	1	6	8	0	8	1	0
14	28	1245	1	0	1	1	6	8	1	8	1	0
15	28	1040	1	0	1	1	6	8	1	8	1	0
16	28	545	1	0	1	1	6	8	0	8	1	0
17	26	895	0	0	1	0	8	8	1	14	1	0
18	29	1340	1	0	1	1	2	6	0	5	1	0
19	28	1050	1	0	1	0	4	7	1	7	1	0
20	23	740	1	0	1	1	5	8	0	5	2	0
21	31	1475	1	0	1	0	0	8	1	8	1	0
22	24	695	1	0	1	1	6	8	1	3	1	0
23	27	1310	0	1	9	0	6	8	0	3	1	0
24	24	690	1	0	1	0	4	7	0	1	3	0
25	31	1200	1	0	1	0	2	6	0	1	1	0
26	27	705	1	0	1	0	7	8	0	8	2	1
27	28	970	1	0	0	1	8	8	0	10	3	0
28	31	1055	1	0	1	0	8	9	0	5	1	0
29	27	635	0	0	1	1	7	8	0	12	1	0
30	30	1400	0	0	1	1	8	8	0	9	1	0
31	28	560	1	0	0	1	8	8	0	18	1	0
32	30	1255	1	0	1	1	9	9	0	12	1	0
33	27	795	1	0	1	9	9	9	0	18	2	0
34	27	915	1	0	0	0	5	7	1	0	1	0
35	26	685	1	0	1	1	9	9	1	5	1	0
36	24	525	1	0	0	1	2	4	0	0	2	0
37	26	820	0	0	0	1	1	4	1	1	2	1
38	24	730	0	0	1	1	6	8	1	2	1	0
39	27	1050	1	0	1	0	4	7	1	7	1	0
40	25	640	1	0	1	9	8	8	0	3	2	1
41	27	1025	1	0	1	1	8	9	0	0	1	0
42	28	795	0	0	1	1	6	8	0	5	1	0
43	27	750	1	0	1	0	5	8	1	5	1	1

Parte II

num	IG	peso	sexo	br>18	LAn1o2p3	CORTIC	APGAR1	APGAR5	TIPOPVAG1	TME	NUM DOSES	PNEUMT
44	28	1215	1	0	1	1	8	9	0	15	1	0
45	28	1095	0	0	1	1	8	9	0	10	1	0
46	26	930	1	0	1	1	6	8	0	6	2	0
47	29	925	1	0	1	1	1	6	0	13	1	0
48	30	1850	1	0	1	1	7	8	0	15	1	0
49	29	1120	0	0	1	0	5	8	1	0	1	0
50	29	800	0	0	1	1	0	0	0	2	1	0
51	30	1050	0	0	1	0	8	9	0	10	2	0
52	26	860	0	1	1	1	3	7	1	16	1	0
53	26	850	1	0	1	0	5	6	1	5	2	1
54	24	825	1	0	1	1	6	6	1	11	1	0
55	24	785	1	0	1	1	1	6	1	9	3	0
56	26	815	0	0	1	1	5	8	1	7	1	0
57	29	870	1	0	1	1	6	7	0	12	1	0
58	30	1900	0	0	1	1	7	8	0	4	2	0
59	28	1200	0	0	1	1	7	8	0	6	1	0
60	25	805	1	1	1	1	2	5	1	10	2	0
61	29	1080	1	0	1	1	4	5	1	11	3	0
62	31	1930	0	0	1	1	6	8	0	3	1	0
63	27	950	0	0	1	0	5	6	1	1	3	1
64	26	560	0	0	1	1	2	5	0	5	2	0
65	24	610	1	0	1	1	3	4	1	2	2	1
66	29	1100	1	0	1	1	7	8	0	13	1	0
67	29	1350	1	0	1	1	6	8	0	5	1	0
68	29	980	1	0	1	1	4	8	0	1	1	0
69	30	1415	1	0	1	0	3	8	0	6	1	0
70	27	970	0	0	1	1	7	8	0	22	1	0
71	25	545	1	0	1	1	7	8	0	3	3	0
72	31	1495	1	1	1	1	4	8	1	12	1	0
73	30	965	0	1	1	1	8	8	1	7	1	0
74	25	825	1	1	1	1	3	3	0	0	1	0
75	27	1100	1	0	1	1	3	7	0	6	2	0
76	23	640	0	0	1	1	5	7	1	9	1	0
77	23	635	1	1	1	1	1	7	1	10	1	0
78	25	835	1	0	1	1	6	8	1	10	2	0
79	27	945	1	0	1	1	6	9	0	10	1	0
80	29	890	0	0	1	0	5	7	0	3	1	0
81	30	1520	1	1	1	1	2	6	0	9	1	0
82	30	955	1	0	1	0	7	8	1	6	1	0
83	26	780	1	0	1	1	6	9	0	7	2	1
84	26	750	1	0	1	1	8	9	0	7	2	0
85	26	740	1	0	1	1	6	7	0	6	1	0
86	29	755	0	1	1	1	5	7	0	3	1	0
87	27	1175	1	1	2	1	3	7	1	7	1	0
88	28	650	1	1	1	1	7	8	0	8	1	0
89	27	845	0	1	1	1	6	8	0	6	1	0
90	29	1100	1	0	1	1	5	8	0	7	1	0
91	30	1450	1	0	1	1	8	9	0	9	1	0
92	29	950	0	0	1	1	7	8	0	6	1	0
93	29	1480	1	0	1	1	7	8	0	5	1	0
94	30	1155	0	0	1	1	7	8	0	14	1	0
95	30	1075	0	0	1	1	8	9	0	10	1	0
96	30	1335	1	0	1	1	7	8	0	8	1	0
97	30	1095	1	0	1	1	8	9	0	7	1	0
98	28	975	0	1	1	1	7	9	0	12	1	0
99	26	840	0	0	1	1	3	6	0	10	1	0

**Parte III**

num	IG	peso	sexo	br>18	LAn1o2p3	CORTIC	APGAR1	APGAR5	TIPOPVAG1	TME	NUM DOSES	PNEUMT
100	31	1690	1	0	1	1	5	8	0	11	1	0
101	30	1655	1	0	1	0	5	8	1	1	1	0
102	31	1090	0	0	1	1	5	8	1	2	1	0
103	26	540	0	0	2	1	6	6	0	6	1	0
104	24	645	0	0	1	0	1	4	1	7	1	0
105	25	480	0	0	1	1	9	9	0	5	2	0
106	27	1290	1	1	2	0	2	4	1	10	2	0
107	24	750	1	0	9	0	1	5	1	3	2	0
108	25	635	0	0	1	1	6	7	1	6	2	0
109	27	640	1	0	1	1	8	8	0	2	2	0
110	28	735	0	0	1	1	6	7	1	5	1	0
111	27	1160	1	0	1	0	5	7	1	8	1	0
112	31	1885	1	0	1	0	8	8	1	5	1	0
113	26	625	0	0	1	0	5	7	0	2	2	0
114	28	840	0	0	1	0	1	3	0	2	2	0

**Parte IV**

NUM DOSES	DUCTUS	INDOMET	DBP
3	1	1	0
2	0	0	0
3	0	1	0
1	0	1	1
1	0	0	0
1	0	0	0
1	0	0	0
1	9	0	1
1	1	1	1
2	1	1	1
2	1	1	1
2	1	1	0
1	0	0	0
1	0	0	0
1	0	0	0
1	0	9	0
1	0	0	0
1	0	0	0
1	1	1	1
2	1	1	1
1	0	0	1
1	0	0	1
1	0	0	1
3	9	1	0
1	1	1	0
2	1	1	0
3	1	1	1
1	0	0	0
1	0	0	1
1	0	0	1
1	0	1	1
1	0	0	0
2	0	0	1
1	1	1	1
1	0	0	1
2	0	0	0
2	0	0	0
1	0	1	0
1	1	1	0
2	1	1	0
1	0	0	0
1	1	1	0
1	1	1	1

**Parte V**

NUM DOSES	DUCTUS	INDOMET	DBP
1	0	0	1
1	0	0	1
2	0	1	1
1	0	0	0
1	0	0	0
1	1	1	1
1	0	0	0
2	1	1	0
1	1	1	1
2	1	0	0
1	0	1	0
3	0	1	0
1	1	1	1
1	0	0	0
2	0	0	0
1	0	0	0
2	1	1	0
3	0	0	1
1	0	0	0
3	0	0	0
2	0	0	0
2	0	0	0
1	0	0	0
1	0	0	0
1	0	0	0
1	1	1	0
1	1	1	0
3	0	0	0
1	0	0	0
1	0	0	0
1	0	0	0
2	1	1	0
1	1	0	1
1	0	0	1
2	1	1	0
1	1	1	1
1	1	1	0
1	0	0	0
1	1	1	0
2	1	1	1
2	0	0	0
1	0	1	1
1	0	0	0
1	0	0	0
1	0	0	0

**Parte VI**

NUM DOSES	DUCTUS	INDOMET	DBP
1	0	0	0
1	0	0	0
1	0	0	0
1	0	0	0
1	0	0	0
1	1	1	0
1	0	0	0
1	0	0	0
1	0	0	0
1	0	0	0
1	0	0	0
1	0	0	0
1	0	0	0
1	0	0	0
1	0	0	0
1	1	1	0
1	0	1	1
1	0	1	1
2	1	1	1
2	0	0	9
2	1	1	0
2	1	1	9
2	0	0	1
1	0	0	0
1	0	0	0
1	0	0	0
2	1	1	1
2	0	0	0

Parte VII

HIV(grau)	HEMPULM	ECN	obito 28d	OBITO	IDADE OBITO	DIAS INT
1	1	0	1	1	5	5
0	1	0	1	1	10	10
0	0	0	0	0		71
1	1	0	0	0		95
0	0	0	0	0		42
0	0	0	0	0		36
0	0	0	0	0		67
0	0	0	0	0		87
0	0	0	0	0		87
0	0	1	0	0		75
0	0	0	1	1	10	10
0	0	0	0	0		90
0	0	0	0	0		54
0	0	0	0	0		53
0	0	0	0	0		53
1	1	0	1	1	1	1
0	0	0	0	0		65
0	0	0	0	0		47
0	0	0	0	0		81
0	1	0	0	0		102
0	0	0	0	0		35
1	0	1	1	1	7	7
0	0	0	0	0		46
0	0	0	1	1	15	15
0	0	0	0	0		52
1	0	0	0	0		64
0	0	0	0	0		76
0	0	0	0	0		40
0	0	0	0	0		56
0	0	0	0	0		38
0	0	1	0	1	52	52
0	0	0	0	0		43
0	1	0	0	0		59
0	0	0	0	0		70
0	0	0	0	0		90
1	0	0	1	1	6	6
1	0	0	1	1	4	4
9	0	1	1	1	10	10
0	0	0	0	0		83
1	1	0	1	1	10	10
0	0	0	0	0		62
0	0	0	0	0		70
0	1	0	0	0		120

Parte VIII

HIV(grau)	HEMPULM	ECN	obito 28d	OBITO	IDADE OBITO	DIAS INT
0	0	0	0	0		50
0	0	0	0	0		55
0	1	0	0	0		63
0	0	0	0	0		56
0	0	0	0	0		27
1	0	0	0	0		98
1	0	0	1	1	4	4
0	0	0	0	0		60
0	0	0	0	0		72
9	1	0	1	1	2	2
1	0	0	1	1	8	8
1	0	0	1	1	3	3
0	0	1	0	0		113
0	0	1	0	0		100
0	0	0	0	0		44
0	0	0	0	0		44
0	0	0	0	0		52
0	0	0	0	0		68
0	0	0	0	0		8
1	0	1	1	1	20	20
0	0	0	1	1	7	7
1	1	0	1	1	1	1
0	0	0	0	0		40
0	0	0	0	0		42
0	0	0	0	0		57
1	0	0	0	0		54
0	0	0	0	0		55
9	1	0	1	1	2	2
0	0	0	0	0		27
0	0	1	1	1	10	10
9	0	0	1	1	1	1
1	0	0	0	0		54
0	0	0	0	0		29
1	0	1	0	0		86
0	0	0	0	0		66
0	0	0	0	0		88
0	0	0	0	0		75
0	0	0	1	1	1	1
0	0	0	0	0		95
1	0	0	0	1	75	75
0	0	0	0	0		92
1	0	0	0	0		92
0	0	0	0	0		83
0	0	0	0	0		61
0	0	0	0	0		67



**Parte IX**

HIV(grau)	HEMPULM	ECN	obito 28d	OBITO	IDADE OBITO	DIAS INT
0	0	0	0	0		74
0	0	0	0	0		48
1	0	0	0	0		49
0	0	0	0	0		73
0	0	0	0	0		45
0	0	0	0	0		48
0	0	0	0	0		48
0	0	0	1	1	24	24
0	0	0	0	0		48
0	0	0	0	0		76
0	0	0	0	0		80
0	0	0	0	0		32
0	0	0	0	0		39
0	0	0	0	0		54
0	0	0	0	0		65
1	0	0	0	0		49
0	1	0	0	1	39	39
1	0	0	0	0		37
1	1	1	1	1	12	12
0	0	0	0	0		95
1	0	0	0	0		90
1	0	1	0	0		80
0	0	0	0	0		55
0	0	0	0	0		47
0	1	0	0	0		102
0	0	0	0	0		104