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

JAQUELINE BASSO STIVANIN

**FISIOTERAPIA RESPIRATÓRIA ASSOCIADA À TERAPIA COM
SURFACTANTE NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DE ASPIRAÇÃO
DE MECÔNIO EM MODELO EXPERIMENTAL**

**PORTO ALEGRE
2016**

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

**FISIOTERAPIA RESPIRATÓRIA ASSOCIADA À TERAPIA COM
SURFACTANTE NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DE ASPIRAÇÃO DE
MECÔNIO EM MODELO EXPERIMENTAL**

Jaqueline Basso Stivanin

Tese de doutorado apresentada ao Curso de Pós-graduação em Medicina / Pediatria e Saúde da Criança da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Saúde da Criança.

Orientação: Prof. Dr. Humberto Holmer Fiori

Coorientação: Prof^ª. Dr^ª. Rita Mattiello

PORTO ALEGRE

2016

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

S862f Stivanin, Jaqueline Basso

Fisioterapia respiratória associada à terapia surfactante no tratamento da síndrome de aspiração de mecônio em modelo experimental / Jaqueline Basso Stivanin. - Porto Alegre: PUCRS, 2016.

76 p.: gráf. il. tab. Inclui um artigo original a ser submetido à publicação.

Orientador: Prof. Dr. Humberto Holmer Fiori.

Coorientador: Prof^ª. Dr^ª. Rita Mattiello.

Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Medicina e / Ciências da Saúde. Doutorado em Pediatria e Saúde da Criança.

1. FISIOTERAPIA. 2. MODALIDADES DE FISIOTERAPIA. 3. SURFACTANTES PULMONARES/uso terapêutico. 4. SÍNDROME DE ASPIRAÇÃO DE MECÔNIO/terapia. 5. SÍNDROME DE ASPIRAÇÃO DE MECÔNIO/reabilitação. 6. UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL. 6. PEDIATRIA. 7. EPIDEMIOLOGIA EXPERIMENTAL. 8. MODELOS ANIMAIS DE DOENÇAS. 9. ANIMAIS RECÉM-NASCIDOS. 10. SUÍNOS. I. Fiori, Humberto Holmer. II. Mattiello, Rita. III. Título.

C.D.D. 618.9223
N.L.M. WB 543

Rosária Maria Lúcia Prenna Geremia
Bibliotecária CRB 10/196

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

**FISIOTERAPIA RESPIRATÓRIA ASSOCIADA À TERAPIA COM
SURFACTANTE NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DE ASPIRAÇÃO DE
MECÔNIO EM MODELO EXPERIMENTAL**

Jaqueline Basso Stivanin

Tese de doutorado apresentada ao Curso de Pós-graduação em Medicina / Pediatria e Saúde da Criança da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Saúde da Criança.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Rogério Blasbalg Tessler

Profa. Dra Talitha Comaru

Prof. Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia

JAQUELINE BASSO STIVANIN

Endereço.: Rua Osório Quadros Sobrinho, nº 85

CEP 97110-815, Santa Maria, RS, Brasil

Telefones: (55) 3317.2478 / (55) 9141.7456

E-mail: jaque_basso@yahoo.com.br

CREFITO:139-300-F

Auxílio financeiro: bolsa da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

Dedicatória

*Dedico esta tese à minha filha, razão maior de tudo!
Sua pureza e seu amor tornaram meus dias mais leves...*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que de alguma forma me auxiliaram a alcançar esta conquista e realização pessoal.

Ao meu orientador, Professor Dr. Humberto Fiori, meu agradecimento especial por ter aceito a tarefa de me acompanhar desde o ingresso no mestrado. Obrigada pela orientação, disponibilidade, paciência e aprendizado. Terá sempre meu respeito e prestígio, e será um exemplo a ser seguido.

À Professora Dra. Rita Mattiello, meu agradecimento pela coorientação, disponibilidade, paciência e compartilhamento de conhecimentos. Por todos os momentos de dedicação ao meu lado, durante a análise dos dados e a elaboração do trabalho.

À secretária do Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Carla Rothmann, sempre disposta, alegre e eficiente.

À minha colega, Priscila Padoin, pelo constante apoio, auxílio na coleta dos dados e companheirismo em momentos alegres e também nos de dificuldades.

Ao Labitex – Laboratório de Morfofisiologia Experimental do Departamento de Morfologia da Universidade Federal de Santa Maria, pela disponibilidade e excelente trabalho desenvolvido. Representado pelo Professor Dr. Marcelo Leite da Veiga e pela Mestranda Marina Vencato, na elaboração e interpretação das lâminas histológicas.

Ao Professor Dr. Matteo Baldisserotto, pelo profissionalismo e excelente trabalho desenvolvido na interpretação dos exames radiológicos.

À equipe do Laboratório de Habilidades Médicas e Cirurgia Experimental da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, pelo apoio e auxílio prestado na realização do estudo.

À Dra. Talitha Comaru, que com seu entusiasmo e confiança motivou meu ingresso na pós-graduação, pelos ensinamentos, constante apoio, e por ter acreditado em meu potencial.

À Professora Dra. Roseli Henn, pela confiança e treinamento no manejo com o modelo animal.

Ao meu pai e à minha mãe, pelo constante incentivo para que eu estudasse e aproveitasse as oportunidades, que eles não tiveram em sua juventude. Não existem palavras suficientes para expressar meu agradecimento por seu apoio durante esta jornada.

Ao meu esposo, Juliarde Stivanin, pelo amor, paciência, compreensão pelos momentos de ausência e apoio incondicional nos momentos difíceis.

À minha filha, Antonela, sempre ao meu lado desde o início, que mesmo com sua inocência compreendeu minhas ausências, e sempre me acolheu em um carinhoso abraço, dando-me energias para seguir em frente.

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades; lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível.”

Charles Chaplin

RESUMO

Objetivos: Avaliar o efeito da fisioterapia respiratória associada ao lavado broncoalveolar com surfactante sobre o exame gasométrico e os aspectos radiológicos, em modelo experimental de síndrome de aspiração de mecônio.

Métodos: Doze suínos recém-nascidos com síndrome de aspiração de mecônio induzida experimentalmente foram randomizados em dois grupos, conforme o tratamento a ser feito: grupo controle (submetido a lavado broncoalveolar com surfactante, associado à mudança de decúbito e dose adicional de surfactante); e grupo fisioterapia (submetido aos mesmos procedimentos, adicionados de fisioterapia respiratória com técnica de *bag squeezing*). Medidas de pressão parcial de oxigênio arterial, pressão parcial de dióxido de carbono arterial e pH foram realizadas antes do tratamento e aos 90 minutos e 150 minutos após o tratamento nos dois grupos. O estudo radiológico foi feito logo após a última aferição da gasometria, antes da eutanásia. A análise estatística utilizou os testes t de Student para amostras independentes, Kolmogorov-Smirnov, ANOVA e Kruskal-Wallis. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

Resultados: Houve uma melhora gasométrica após o tratamento em ambos os grupos, sem que tenham ocorrido diferenças entre os mesmos ao longo do estudo. O exame radiológico identificou hiperinsuflação em 46,7% dos lobos pulmonares no grupo que recebeu a fisioterapia e em nenhum lobo do grupo controle ($p < 0,001$). Os outros achados radiológicos não foram diferentes entre os dois grupos.

Conclusões: A fisioterapia respiratória não trouxe benefícios adicionais quando associada ao lavado broncoalveolar com surfactante, mudança de decúbito e dose adicional de surfactante, no tratamento da síndrome de aspiração de mecônio induzida experimentalmente em suínos recém-nascidos.

PALAVRAS CHAVE: síndrome de aspiração de mecônio; ensaio clínico controlado randomizado; modelos de animal experimental; modalidades de fisioterapia; lavagem broncoalveolar; surfactante pulmonar.

ABSTRACT

Objectives: To assess the effect of chest physiotherapy associated with bronchoalveolar lavage with surfactant on the arterial blood gases analysis and radiological findings in an experimental model of meconium aspiration syndrome.

Methods: Twelve newborn piglets with experimentally induced meconium aspiration syndrome were randomized into two groups according to the treatment to be given: the control group (which underwent bronchoalveolar lavage with surfactant, associated with change of decubitus and additional dose of surfactant); and the physical therapy group (subjected to the same procedures and added chest physiotherapy with the bag squeezing technique). Measurements of the arterial partial pressure of oxygen, partial pressure of carbon dioxide, and pH were performed before treatment and at 90 minutes and 150 minutes after treatment in both groups. The radiological examination was done soon after the last measurement of gases, prior to euthanasia. The statistical analysis used the Student t test for independent samples, Kolmogorov-Smirnov, ANOVA and Kruskal-Wallis tests. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results: A good response in blood gases analysis was seen in both groups after treatment, with no differences between the groups throughout the study. Radiological examination revealed hyperinflation in 46.7% of lung lobes in the group receiving physiotherapy and in no lobe in the control group ($p < 0.001$). The other radiological findings did not differ between the two groups.

Conclusions: Chest physiotherapy did not provide additional benefits, when associated with bronchoalveolar lavage with surfactant, change of decubitus and additional dose of surfactant, in the treatment of experimentally induced meconium aspiration syndrome in newborn piglets.

KEY WORDS: meconium aspiration syndrome; randomized controlled trial; experimental animal models; physical therapy modalities; bronchoalveolar lavage; pulmonary surfactant.

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO III

Tabela 1. Características e valores de variáveis de desfechos basais do estudo

Tabela 2. Variação gasométrica e comparação entre os grupos nos diferentes momentos de estudo

Tabela 3. Ocorrência de desfechos radiológicos por lobo pulmonar



LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO II

Figura 1. Fluxograma de busca e seleção dos artigos.

CAPÍTULO III

Figura 1. Fluxograma do estudo.

Figura 2. Variação da mediana da pressão parcial de oxigênio arterial ao longo do estudo.

Figura 3. Imagem radiológica do último representante de cada grupo de suínos recém-nascidos com síndrome de aspiração de mecônio induzida, após a intervenção terapêutica.

ANEXOS

Figura 4. Cortes histológicos de suíno recém-nascido com síndrome de aspiração de mecônio induzida, submetido a lavado broncoalveolar com surfactante, associado à mudança de decúbito, realização da manobra de *bag squeezing* e dose adicional de surfactante (grupo intervenção).

Figura 5. Cortes histológicos de suíno recém-nascido com síndrome de aspiração de mecônio induzida, submetido a lavado broncoalveolar com surfactante, associado à mudança de decúbito, e dose adicional de surfactante (grupo controle).

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AFE	aceleração de fluxo expiratório
DOSE	dose adicional de surfactante
DP	desvio padrão
ELPr	expiração lenta e prolongada
LBA	lavado broncoalveolar
MBS	manobra de <i>bag squeezing</i>
MD	mudança de decúbito
NIPS	<i>Neonatal Infant Pain Scale</i>
PaCO₂	pressão parcial de dióxido de carbono arterial
PaO₂	pressão parcial de oxigênio arterial
PtcCO₂	PaCO ₂ estimada por monitorização transcutânea
PtcO₂	PaO ₂ estimada por monitorização transcutânea
pH	potencial de hidrogênio
PIPP	<i>Premature Infant Pain Profile</i>
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
SAM	síndrome de aspiração de mecônio
SatO₂	saturação de oxigênio
SpO₂	saturação de oxigênio obtida por oximetria de pulso
UTI	unidade de terapia intensiva

SUMÁRIO

CAPÍTULO I	16
1.1 INTRODUÇÃO	17
1.2 JUSTIFICATIVA.....	20
1.3 OBJETIVOS	21
1.3.1 Objetivo geral.....	21
1.3.2 Objetivos específicos	21
1.4 REFERÊNCIAS	22
CAPÍTULO II – Artigo de Revisão	26
A utilização de técnicas de fisioterapia respiratória em pediatria: uma revisão da literatura	26
RESUMO	27
ABSTRACT.....	28
INTRODUÇÃO	29
OBJETIVOS	29
INTERVENÇÃO ANALISADA	30
MÉTODOS	30
RESULTADOS.....	31
DISCUSSÃO	37
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	39
REFERÊNCIAS.....	39

CAPÍTULO III – Artigo Original	47
Efeito da manobra de <i>bag squeezing</i> associada ao lavado broncoalveolar sobre os exames gasométricos e radiológicos em modelo experimental de recém-nascidos com síndrome de aspiração de mecônio: estudo randomizado.....	45
RESUMO	46
ABSTRACT	47
INTRODUÇÃO	48
METODOLOGIA	49
RESULTADOS	55
DISCUSSÃO	61
REFERÊNCIAS	65
 CAPÍTULO IV	 72
CONCLUSÕES	71
 ANEXOS	 74

CAPÍTULO I

Introdução

1.1 INTRODUÇÃO

O mecônio aparece primeiramente no íleo fetal entre a décima e a décima-sexta semanas de gestação, como um líquido viscoso e esverdeado. É composto por secreções gastrointestinais do feto, restos celulares, muco, sangue, lanugo e vérnix caseoso. Os recém-nascidos com mecônio presente no líquido amniótico são mais propensos a desenvolver desconforto respiratório. Acredita-se que a eliminação do mecônio pelo feto ainda na cavidade uterina ocorra devido a um aumento no peristaltismo intestinal secundário à hipoxemia e ao sofrimento fetal. Esses recém-nascidos podem desenvolver a síndrome de aspiração de mecônio (SAM), que se caracteriza por graus variados de insuficiência respiratória.¹⁻⁴

Mecanismos na patogênese da SAM incluem obstrução das vias aéreas por detritos do mecônio, comprometimento de difusão de gases, atelectasia irregular, hipertensão vascular pulmonar, pneumonite química e inatividade do surfactante. Apesar de inúmeros avanços nas últimas décadas, essa síndrome ainda representa uma das principais causas de morbimortalidade no período neonatal, pelo comprometimento respiratório que ocasiona, sobretudo em recém-nascidos a termo e pós-termo.⁵⁻⁸

Vários estudos sugerem que a utilização de diferentes estratégias de lavado broncoalveolar (LBA) com instilação de surfactante podem atenuar a doença pulmonar induzida pelo mecônio. Com o objetivo de reverter o efeito inibitório do mecônio sobre o surfactante, a reposição de surfactante nesses casos vem sendo estudada e tem mostrado grandes benefícios. O uso do lavado broncoalveolar com surfactante visa remover as substâncias nocivas presentes na via aérea dos recém-nascidos com SAM, entre elas o próprio mecônio, neutrófilos, exsudato proteico e mediadores inflamatórios. Estudos em animais e humanos sugerem que o LBA com surfactante diluído remove os fatores que inibem o surfactante e aumenta a concentração dos seus fosfolipídios, havendo melhor resposta com essa associação. O lavado broncoalveolar seguido da utilização do surfactante exógeno tem demonstrando certo êxito, embora ainda não se tenha uma definição sobre as indicações precisas dessa terapia.^{6,9-14}

Introdução

O surfactante também exerce um efeito detergente, diminuindo a aderência do mecônio. Sugere-se, ainda, que parte do surfactante administrado no LBA poderia permanecer no alvéolo pulmonar, diminuindo a tensão superficial e melhorando as trocas gasosas. Somando-se a isso, a utilização de doses complementares de surfactante logo após o primeiro LBA pode colaborar na remoção do mecônio para desobstrução da via aérea e restabelecimento da função do surfactante, inibida pelo mecônio, além da reposição do surfactante retirado nas aspirações.¹⁵⁻¹⁸

Os recém-nascidos têm reconhecida predisposição a distúrbios pulmonares em razão de suas características anatômicas e fisiológicas, e uma das terapêuticas utilizadas para esses distúrbios é a fisioterapia respiratória. A fisioterapia respiratória neonatal tem, como objetivo básico, a depuração brônquica, a remoção de secreções e tampões mucosos visando à melhora na troca gasosa e à prevenção de atelectasias através de técnicas específicas. Entretanto, seu uso na unidade de tratamento intensivo (UTI) neonatal é ainda controverso e, muitas vezes, não é indicado por falta de evidências científicas sobre seus efeitos benéficos. Por outro lado, considera-se que a indicação de fisioterapia respiratória deva ser individualizada de acordo com o grau de labilidade de oxigenação e o risco de pneumotórax, havendo indicação apenas nos pacientes mais estáveis.¹⁹⁻²¹

Uma das técnicas de fisioterapia respiratória utilizadas em recém-nascidos e lactentes é a manobra de *bag squeezing* (hiperinsuflação/compressão manual). Com a utilização de uma bolsa de insuflação, provoca-se aumento do volume corrente na fase inspiratória, e uma pausa permite que haja uma melhor distribuição do ar em todas as partes do pulmão. Logo após é feita a compressão torácica, dando, dessa forma, ênfase à fase expiratória, com objetivo de aumentar a remoção das secreções brônquicas. Por essas características, a técnica tem sido comparada com uma tosse, já que um esforço expiratório profundo é seguido de uma rápida expulsão de ar.²²

Este trabalho foi desenvolvido dentro da linha de pesquisa de surfactante pulmonar, do Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, que vem realizando estudos sobre manejo de doenças respiratórias neonatais, utilizando, como modelos experimentais, suínos recém-nascidos.²³⁻

Introdução

²⁶ O porcino é um animal não primata que se assemelha bastante ao homem em anatomia, fisiologia e genética.²⁷

A partir do questionamento principal – a fisioterapia respiratória associada ao LBA com surfactante pode interferir benéficamente nos achados gasométricos e radiológicos em um modelo experimental de SAM? – foi desenvolvido este estudo.

Esta tese foi organizada de acordo com as normas do Programa de Pós-Graduação em Medicina / Pediatria e Saúde da Criança da PUCRS, e está estruturada em quatro capítulos. O capítulo I contém apresentação, justificativa e objetivos; o capítulo II contém um artigo de revisão; o capítulo III apresenta o artigo original, em que é descrito o trabalho de pesquisa realizado; e o capítulo IV apresenta as conclusões do estudo. Nas últimas páginas são disponibilizados alguns anexos de interesse.



Justificativa

1.2 JUSTIFICATIVA

A eficácia da fisioterapia respiratória como adjuvante aos tratamentos utilizados em UTI neonatal, bem como sua aplicabilidade em recém-nascidos, são restritas e ainda não estão estabelecidas com evidências científicas consistentes. Considerando a escassez de estudos que avaliaram a fisioterapia respiratória associada ao tratamento da SAM, fato que gera questionamentos sobre a atuação do profissional fisioterapeuta nesse campo, e motivada pelo surgimento de novas hipóteses no estudo desenvolvido pela autora durante a realização do trabalho de Mestrado, surgiu a ideia deste estudo, cuja justificativa apoia-se na necessidade de avaliar a viabilidade e o efeito da fisioterapia respiratória associada à terapia com surfactante no recém-nascido com SAM.

Objetivos

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo geral

Determinar o efeito do tratamento com fisioterapia respiratória associada à terapia de LBA com surfactante, em modelos experimentais de SAM em suínos recém-nascidos.

1.3.2 Objetivos específicos

Comparar os resultados das variáveis gasométricas em dois grupos de suínos recém-nascidos, ambos com SAM induzida e tratados com surfactante e mudança de decúbito, sendo um dos grupos submetido adicionalmente à fisioterapia respiratória.

Comparar as imagens radiológicas dos animais após o tratamento proposto para cada grupo.

1.4 REFERÊNCIAS

1. Colvero MO, Colvero AP, Fiori RM, Garcia PCR. Novas opções terapêuticas na síndrome de aspiração de mecônio. *Rev Bras Saude Mater Infant.* 2006;6(4):367-374. <http://dx.doi.org/10.1590/S1519-38292006000400002>
 2. Fleischer AAA, Guidetti D, Randolph G, Merkatz IR. A persistent clinical problem: profile of the term infant with significant respiratory complications. *Obstet Gynecol.* 1992;79:185-90.
 3. Lam BC, Yeung CY, Fu KH, Wong KY, Chan FL, Tsoi NS. Surfactant tracheobronchial lavage for the management of a rabbit model of meconium aspiration syndrome. *Biol Neonate.* 2000;78(2):129-38. <http://dx.doi.org/10.1159/000014261>
 4. Dargaville PA, Copnell B; Australian and New Zealand Neonatal Network. The epidemiology of meconium aspiration syndrome: incidence, risk factors, therapies, and outcome. *Pediatrics.* 2006 May;117(5):1712-21. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-2215>
 5. Cleary GM, Antunes MJ, Ciesielka DA, Higgins ST, Spitzer AR, Chander A. Exudative lung injury is associated with decreased levels of surfactant proteins in a rat model of meconium aspiration. *Pediatrics.* 1997 Dec;100(6):998-1003. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.100.6.998>
 6. Sun B, Curstedt T, Robertson B. Surfactant inhibition in experimental meconium aspiration. *Acta Paediatr.* 1993 Feb;82(2):182-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1993.tb12635.x>
 7. Moses D, Holm BA, Spitale P, Liu MY, Enhorning G. Inhibition of pulmonary surfactant function by meconium. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Feb;164(2):477-81. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378\(11\)80003-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378(11)80003-7)
 8. Ogawa Y, Shimizu H, Itakura Y, Ohama Y, Arakawa H, Amizuka T, Obata M, Kakinuma R. Functional pulmonary surfactant deficiency and neonatal respiratory disorders. *Pediatr Pulmonol Suppl.* 1999;18:175-7. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(1999\)27:18+<175::AID-PPUL57>3.0.CO;2-V](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(1999)27:18+<175::AID-PPUL57>3.0.CO;2-V)
 9. Findlay RD TH, Walther FJ. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome. *Pediatrics.* 1996;97:48-52.
 10. Hilgendorff A RD, Doerner M, Tutdibi E, Ebsen M, Schmidt R, Guenther A, Gortner L, Reiss I. Synthetic and natural surfactant differentially modulate inflammation after
-

Referências

-
- meconium aspiration. *Intensive Care Med.* 2003;29:2247-54
<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-003-1984-8>
11. Wiswell TE GC, Jacob J, Goldsmith L, Szyld E, Weiss K, Schutzman D, Cleary GM, Filipov P, Kurlat I, Caballero CL, Abassi S, Sprague D, Oltorf C, Padula M. Delivery room management of the apparently vigorous meconium-stained neonate: results of the multicenter, international collaborative trial. *Pediatrics.* 2000;105:1-7.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.105.1.1>
 12. Dargaville PA, South M, McDougall PN. Surfactant and surfactant inhibitors in meconium aspiration syndrome. *J Pediatr.* 2001 Jan;138(1):113-5.
<http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2001.109602>
 13. Been JV, Zimmermann LJ. What's new in surfactant? A clinical view on recent developments in neonatology and paediatrics. *Eur J Pediatr.* 2007;166:889-99.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00431-007-0501-4>
 14. Wiswell TE, Knight GR, Finer NN, Donn SM, Desai H, Walsh WF et al. A multicenter, randomized, controlled trial comparing surfaxin (lucinactant) lavage with standard care for treatment of meconium aspiration syndrome. *Pediatrics.* 2002;109:1081-7.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.109.6.1081>
 15. Lam BC, Yeung CY. Surfactant lavage for meconium aspiration syndrome: a pilot study. *Pediatrics.* 1999 May;103(5 Pt 1):1014-8.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.103.5.1014>
 16. Ohama Y, Ogawa Y. Treatment of meconium aspiration syndrome with surfactant lavage in an experimental rabbit model. *Pediatr Pulmonol.* 1999 Jul;28(1):18-23.
[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199907\)28:1<18::AID-PPUL4>3.0.CO;2-O](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199907)28:1<18::AID-PPUL4>3.0.CO;2-O)
 17. Kaneko M, Watanabe J, Ueno E. Surfactant lavage and replacement in meconium aspiration syndrome with pulmonary hemorrhage. *J Perinat Med.* 2001;29(4):351-6.
<http://dx.doi.org/10.1515/JPM.2001.050>
 18. Möller JC, Kohl M, Reiss I I, Diederich W, Nitsche EM, Göpel W, Gortner L. Saline lavage with substitution of bovine surfactant in term neonates with meconium aspiration syndrome (MAS) transferred for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a pilot study. *Crit Care.* 1999;3(1):19-22. <http://dx.doi.org/10.1186/cc302>
 19. Hough JL, Flenady V, Johnston L, Woodgate PG. Chest physiotherapy for reducing respiratory morbidity in infants requiring ventilatory support. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jul 16;(3):CD006445. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd006445.pub2>
-

Referências

20. Guinsburg R, Miyoshi MH. Síndrome da aspiração de mecônio. In: Alves Filho N, Trindade Filho O, organizadores. Clínica de perinatologia - aparelho respiratório em neonatologia. 1ª ed. v. 1. São Paulo: Editora Médica e Científica; 2001. p. 273-90
21. Nicolau CM, Falcão MC. Efeitos da fisioterapia respiratória em recém-nascidos: análise crítica da literatura. Rev Paul Ped. 2007;25(1):72-5.
22. Flenady VJ, Gray PH. Chest physiotherapy for preventing morbidity in babies being extubated from mechanical ventilation. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(2):CD000283. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd000283>
23. Colvero MO, Fiori HH, Luz JH, Pereira MR, Fiori AH, Silveira C. Surfactant treatment in an experimental model of meconium aspiration syndrome. 24th International Workshop on Surfactant Replacment; Ljubljana: Neonatology; 2009. p. 373.
24. Pereira MR, Fiori HH, Luz JH, Colvero MO, Fiori AH, Bisinela F, Fiori RM. Early versus late administration of broncho alveolar lavage with diluted surfactant followed by a supplementary dose of surfactant in an experimental model of meconium aspiration syndrome. PAS/ASPR Joint Meeting, Poster Session: Neonatal Pulmonology. Denver, Colorado, United States, 2011.
25. Henn R, Fiori RM, Fiori HH, Pereira MR, Colvero MO, Ramos Garcia PC, Padoim P, Stivanin JB. Surfactant with and without bronchoalveolar lavage in an experimental model of meconium aspiration syndrome. J Perinat Med. 2015 Feb 20. <http://dx.doi.org/10.1515/jpm-2014-0287>
26. Stivanin JB. Manobra de Bag squeezing em modelo experimental de síndrome de aspiração mecônio. [Dissertação de mestrado]. [Porto Alegre]: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. 2012.
27. Bendixen E, Danielsen M, Larsen K, Bendixen C. Advances in porcine genomics and proteomics--a toolbox for developing the pig as a model organism for molecular biomedical research. Brief Funct Genomics. 2010 May;9(3):208-19. <http://dx.doi.org/10.1093/bfgp/elq004>