

Atualização

Terapia com surfactante na síndrome do desconforto respiratório agudo: prós e contras.

Surfactant therapy in acute respiratory distress syndrome: pros and cons.

*Johnatas Dutra Silva¹, Tatiana Maron-Gutierrez², Patricia Rieken Macedo Rocco³,
Cristiane Sousa Nascimento Baez Garcia⁴.*

RESUMO

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) acarreta disfunção quantitativa e qualitativa do sistema de surfactante pulmonar endógeno, levando à disfunção respiratória. Nesse contexto, a administração de surfactante pode vir a ser uma opção de terapêutica na SDRA, com importante impacto sobre a função pulmonar e a oxigenação. O presente artigo apresenta uma breve revisão acerca do potencial terapêutico do surfactante na SDRA. Para tal, foi realizada uma revisão sistemática da literatura, através das bases de dados MedLine, Scielo e Lilacs, onde foram incluídos artigos dos últimos anos, referentes ao assunto. Os artigos incluídos abordaram a terapêutica de reposição do surfactante em estudos experimentais e clínicos, assim como revisões sistemáticas sobre aspectos bioquímicos e fisiológicos do surfactante e da SDRA. Apesar de diversos estudos experimentais terem evidenciado efeitos benéficos com o uso do surfactante exógeno na SDRA, proporcionando melhora da função pulmonar, os trabalhos clínicos vêm apresentando resultados controversos. Entretanto, a administração de novos surfactantes exógenos tem apresentado resultados promissores. Concluindo, o uso do surfactante exógeno pode vir a fazer parte do tratamento dos pacientes portadores de SDRA.

Descritores: surfactante, síndrome do desconforto respiratório agudo, pneumócito tipo II, complacência.

ABSTRACT

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) causes changes in pulmonary surfactant leading to respiratory dysfunction. In this context, the administration of surfactant may become a therapeutic option for ARDS with significant impact on lung function and oxygenation. This article presents a brief review regarding the potential of surfactant therapy in acute respiratory distress syndrome. We performed a systematic review of the literature using the following databases: MedLine, SciELO and Lilacs. Experimental and clinical studies related to surfactant therapy in ARDS as well as systematic reviews of the biochemical and physiological aspects of surfactant were included in the present manuscript. Despite several experimental studies have shown beneficial effects with the use of surfactant in ARDS, leading to improvement in lung function, clinical studies have shown controversial results. However, the use of new surfactants has providing promising results. Therefore, use of surfactant can become part of ARDS patient treatment.

Keywords: surfactant, acute respiratory distress syndrome; type II pneumocyte; compliance.

1. Pós-graduando (Mestrado) em Ciências Biológicas (Fisiologia) do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

2. Pós-graduanda (Doutorado) em Ciências Biológicas (Fisiologia) do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

3. Doutora em Ciências pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Professora Associada da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

4. Pós-doutora em Fisiologia e Farmacodinâmica da Fundação Oswaldo Cruz (FioCruz). Doutora em Ciências pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Pesquisadora do Laboratório de Investigação Pulmonar, do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da UFRJ.

Apoio Financeiro: Programa de Núcleos de Excelência – Ministério de Ciência e Tecnologia (PRONEX-FAPERJ); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ); INCT-INOFAR; Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Endereço para correspondência: Patricia Rieken Macedo Rocco. Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Edifício do Centro de Ciências da Saúde, Bloco G-014, Avenida Carlos Chagas Filho, s/n, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, CEP 21941-902, Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Telefone: +55 (21) 2562-6530. E-mail: prmrocco@biof.ufrj.br.

Recebido em 10/07/2009 e aceito em 21/08/2009, após revisão.

INTRODUÇÃO

O surfactante pulmonar (SP) é um complexo lipoprotéico que age diminuindo a tensão superficial, ao nível da interface ar-líquido alveolar, tendo como função estabilizar os alvéolos, impedindo o seu colapso ao final da expiração. O SP é um composto principalmente lipídico, sintetizado pelos pneumócitos tipo II (PNM II) e armazenado no citoplasma destas células em corpos lamelares para, posteriormente, ser liberado no espaço alveolar. O SP é secretado no espaço alveolar sob a forma de grandes agregados, formando a mielina tubular essencial para a sua organização em uma monocamada lipídica na interface ar-líquido alveolar. A atividade do SP na superfície alveolar depende, também, das suas proteínas.¹

Sabe-se que, na lesão pulmonar aguda (LPA) e na síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), o SP sofre alterações que resultam no aumento da tensão superficial alveolar, com conseqüente desenvolvimento de áreas de atelectasia, formação de edema alveolar e diminuição da complacência pulmonar.²

Na LPA/SDRA, a deficiência do SP é ocasionada por uma série de fatores. A presença de substâncias no espaço aéreo, como citocinas, proteases e radicais livres liberados pelas células inflamatórias, pode inativar a película tenso-ativa da superfície alveolar. Em suma, na SDRA, as alterações no sistema de SP endógeno incluem: 1) alterações dos lipídios; 2) concentrações alteradas das proteínas; 3) aumento do conteúdo de pequenos agregados dentro do espaço aéreo; 4) PNM II danificados por mediadores inflamatórios, comprometendo a síntese, a secreção e o *turnover* do SP.^{3,4}

Apesar de estudos experimentais e clínicos, utilizando a terapêutica de reposição do SP na LPA/SDRA, demonstrarem melhora na função pulmonar, na oxigenação e uma tendência à redução da mortalidade, os resultados são ainda controversos, em função de questões que precisam ser determinadas, tais como: 1) o tipo de SF exógeno; 2) o momento mais apropriado para a administração; 3) a dose; 4) o número de aplicações; 5) a via de administração; 6) as possíveis complicações associadas ao seu uso.^{4,5}

Este artigo tem como objetivo revisar as características do SP, os aspectos relacionados à terapêutica de reposição do SP, em modelos experimentais e clínicos, bem como discutir os prós e contras desta terapêutica na SDRA.

SURFACTANTE PULMONAR

O SP é uma complexa lipoproteína que reveste a superfície alveolar dos pulmões de mamíferos. A principal função do SP é reduzir a tensão superficial na interface ar-líquido dos alvéolos pulmonares, prevenindo o colapso alveolar ao final da expiração. Além disso, o SP possui funções imunológicas como, por exemplo, a proteção dos pulmões contra lesões e infecções causadas por partículas inaladas e microorganismos.^{1,2}

Composição

O SP é produzido pelos PNM II e armazenado nos corpos lamelares para, posteriormente, ser liberado no espaço alveolar.¹

Os lipídios correspondem a aproximadamente 80-90% de sua composição, sendo constituídos principalmente por fosfolipídeos, lipídios neutros (colesterol) e insaturados. A fosfatidilcolina é o fosfolipídeo mais comum (80%), com predomínio da dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC). A DPPC é um componente essencial, capaz de reduzir a tensão superficial dos alvéolos.^{1,2}

As proteínas representam cerca de 10% da massa do SP, sendo caracterizadas quatro delas: SP-A, SP-B, SP-C e SP-D. A SP-A, uma proteína hidrossolúvel, é a mais abundante proteína do SP, representando 5% da sua massa. Entre as suas funções, destaca-se um importante papel na defesa imune pulmonar. A deficiência de SP-A prejudica a eliminação, tanto de bactérias como de vírus, dos pulmões, facilitando a disseminação de infecções.¹

A SP-B é uma proteína hidrofóbica, pequena, fundamental para a função do SP, sendo sua ausência congênita incompatível com a vida. Essa proteína possui a função de formar e organizar a mielina tubular no interior do alvéolo, além de facilitar a adsorção da fosfatidilcolina na temperatura fisiológica.^{1,2}

A SP-C é um peptídeo hidrofóbico que possui funções semelhantes à SP-B, particularmente permitindo a adsorção da fosfatidilcolina na temperatura fisiológica. Sua deficiência não resulta em morte por insuficiência respiratória, embora possa contribuir para a evolução da doença pulmonar intersticial.^{1,2}

A SP-D é uma proteína hidrossolúvel e, embora não possua atividade de redução na tensão superficial, desempenha um papel na defesa imune do pulmão ao se ligar com vários complexos carboidratos e glicolipídios, interagindo com a superfície de bactérias e outros mecanismos.^{1,2}

Metabolismo do surfactante pulmonar

Os fosfolipídeos e as proteínas do SP são sintetizados no retículo endoplasmático rugoso, sendo armazenados, inicialmente, no complexo de Golgi e, posteriormente, nos corpos lamelares. Depois da síntese pelo PNM II, o SP é secretado para o espaço alveolar. Este processo de exocitose é regulado por vários estímulos. No espaço alveolar, a presença de Cálcio, SP-A e SP-B, e a alta atividade de superfície, formam a mielina tubular. A partir desta formação, os lipídios se organizam na interface ar-líquido, formando a camada de SP. Quando a camada é comprimida e estirada durante a respiração, os fosfolipídios não-saturados e as proteínas são liberados e adicionados a DPPC, levando, assim, à redução da tensão superficial nos alvéolos.^{1,2}

A ventilação alveolar é o principal estímulo fisiológico para a secreção do SP. Componentes do citoesqueleto, como microtúbulos e filamentos de actina,

são necessários para o transporte dos grânulos para a membrana da célula e a secreção dos seus conteúdos, porém ainda não são conhecidos os mecanismos de liberação das proteínas SP-A e SP-D.³ Estes subtipos do SP são denominados de grandes agregados e pequenos agregados.

Uma vez liberado no alvéolo, o corpo lamelar se transforma em mielina tubular. Em condições normais, aproximadamente 50% do SP presente no espaço alveolar encontra-se na forma de grandes agregados funcionalmente ativos e, aproximadamente, 50%, na forma de pequenos agregados menos funcionais. Esta razão é estabelecida ainda no período neonatal, durante as primeiras 24h de vida, e pode ser alterada em condições patológicas, como aquela observada na SDRA. O equilíbrio entre grandes e pequenos agregados é um parâmetro importante para a funcionalidade adequada do SP.^{1,2}

Estudos sugerem um ciclo de conversão de grandes agregados em pequenos agregados dentro do espaço alveolar: a fração de grandes agregados provê a monocamada interfacial e os pequenos agregados são reciclados pelos PNM II e reutilizados na formação de novos corpos lamelares, ou eliminados por fagocitose através dos macrófagos alveolares. Um desequilíbrio entre os grandes e pequenos agregados é observado em estudos experimentais de LPA/SDRA. Tal distúrbio pode contribuir para a instabilidade alveolar e a diminuição das trocas gasosas nestas patologias.^{6,7}

Após a formação da mielina tubular, ocorre uma rápida ligação com a superfície alveolar, constituindo a monocamada da interface ar-líquido. Esta formação parece depender da SP-B. Esta monocamada é, então, enriquecida com o DPPC, alcançando, assim, a tensão superficial mínima necessária para a manutenção da patência alveolar. A maior parte do SP secretado, aproximadamente 85%, é metabolizada novamente e reutilizada pelos PNM II. A reciclagem ocorre, tanto para os lipídeos como, também, para as proteínas do SP. A degradação do SP é realizada pelo macrófago alveolar com uma contribuição mínima dos PNM II.^{1,2}

LESÃO PULMONAR AGUDA/SÍNDROME DO DESENFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO

A SDRA pode ser definida com base em quatro critérios clínicos: 1) insuficiência respiratória de início agudo; 2) relação pressão parcial de oxigênio (PaO_2)/fração inspirada de oxigênio (FiO_2) menor ou igual a 200, independente do nível de pressão positiva ao final da expiração (PEEP); 3) infiltrados bilaterais visualizados em radiografia de tórax frontal; 4) pressão capilar pulmonar (P_{cap}) < 18 mmHg. Os quadros mais leves, denominados de lesão pulmonar aguda (LPA), possuem os mesmos critérios clínicos de definição, com exceção da relação PaO_2/FiO_2 , que é menor ou igual a 300.^{8,9}

Ainda é difícil estimar a incidência exata da LPA/SDRA. Estudos têm relatado uma incidência anual entre 1,5 e 80 casos, para cada 100.000 habitantes. Apro-

ximadamente 7% dos pacientes admitidos nas unidades de terapia intensiva desenvolvem SDRA, podendo variar de 11% a 23% nos pacientes que necessitam de ventilação mecânica com falência respiratória aguda. Apesar do avanço técnico-científico dos últimos anos, sua mortalidade perdura alta, entre 40% e 60%.¹⁰

O desenvolvimento da LPA/SDRA pode ser determinado por duas vias patogênicas: uma lesão direta que atinge diretamente o parênquima pulmonar (primária ou pulmonar) e/ou uma lesão indireta que resulta de uma resposta inflamatória sistêmica aguda (secundária ou extrapulmonar). Estudos relatam que, na lesão direta, a primeira estrutura a ser lesada é o epitélio alveolar, determinando hemorragia, redução da remoção do edema alveolar, diminuição da produção e da reciclagem do SP e fibrose. A lesão indireta origina-se da ação de mediadores inflamatórios provenientes de uma fonte extrapulmonar, na circulação sistêmica, lesando inicialmente a célula endotelial e levando a um aumento da permeabilidade vascular, o que causa congestão microvascular, edema intersticial e edema alveolar.^{11,12}

Na SDRA, são observadas áreas de desnudamento da membrana basal, modificações na arquitetura do alvéolo pulmonar com formação de membrana hialina e necrose de PNM I. No espaço alveolar, o macrófago secreta citocinas, tais como interleucina (IL)-1, 6, 8 e 10 e fator de necrose tumoral- α (TNF- α), os quais atuam estimulando a quimiotaxia e a ativação de neutrófilos. Os macrófagos também secretam IL-1, que estimula a produção de matriz extracelular pelos fibroblastos. Adicionalmente, os neutrófilos liberam espécies reativas de oxigênio, proteases, leucotrienos e outras moléculas pró-inflamatórias como fator de ativação plaquetário (PAF).^{9,13}

Disfunção do surfactante na LPA/SDRA

O fenômeno da inativação do SP depende de vários fatores, incluindo: 1) a quantidade de SP e de proteínas que competem pela interface ar-líquido; 2) o balanço de proteínas presentes na luz alveolar, sendo que os monômeros de fibrina se situam entre as proteínas com maior capacidade de inativação do SP; 3) a quantidade de proteínas específicas do SP (SP-A, SP-B e SP-C), que reduzem a sua inativação. Além da inativação, observa-se uma redução da síntese do SP endógeno decorrente da lesão dos PNM II.¹³

Estudos têm discutido vias e mecanismos que contribuem para a disfunção do SP na LPA/SDRA. Uma destas vias consiste em interações biofísicas e/ou químicas com substâncias dentro dos alvéolos, que resultam em aumento da inflamação e da permeabilidade, ocasionando edema pulmonar. Estudos biofísicos *in vitro* mostraram que a atividade de superfície do SP pode ser prejudicada com o uso de substâncias relacionadas com lesões múltiplas, incluindo plasma, proteínas do sangue, mecônio, lipídeos de membrana, entre outros (ácidos graxos, espécies reativas de oxigê-

nio, proteases e fosfolipases). Outro mecanismo pelo qual a atividade do SP pode estar reduzida pode ser a depleção ou alteração dos grandes agregados, funcionalmente mais ativos.^{14,15}

Independentemente da causa da disfunção do SP, a deficiência conduz, direta ou indiretamente, a modificações na função pulmonar, tais como: 1) diminuição da complacência pulmonar; 2) diminuição da capacidade residual funcional (CRF); 3) atelectasia e *shunt* direita-esquerda; 4) distúrbios de troca gasosa seguidos de acidose respiratória, além de edema com disfunção do SP por plasma; 5) hipoxemia com metabolismo anaeróbico e acidose metabólica.^{2,3}

TERAPIA DE REPOSIÇÃO DE SURFACTANTE NA SDRA

Os estudos sobre a terapia com SP exógeno mostraram melhora em uma ou mais variáveis da função pulmonar, na oxigenação arterial, na necessidade de oxigenoterapia ou de pressões de suporte durante a ventilação mecânica. Além disso, o uso profilático ou precoce do SP exógeno mostrou-se eficaz em diminuir a gravidade da evolução da doença.¹⁶

Os efeitos benéficos da administração do SP seguem uma ordem temporal. Após a instilação do SP exógeno, observa-se uma melhora rápida da oxigenação arterial; entretanto, o aumento da complacência pulmonar ocorre mais lentamente. Nas primeiras horas após a administração do SP exógeno, observa-se um aumento da CRF, decorrente do recrutamento dos alvéolos colapsados e da estabilização dos alvéolos ainda abertos. O aumento da CRF propicia uma maior área de superfície para as trocas gasosas, melhora a relação ventilação-perfusão, diminui o efeito *shunt* intrapulmonar e, conseqüentemente, corrige a hipoxemia. Nas horas subseqüentes, com o recrutamento de novas unidades alveolares e melhora das trocas gasosas, há diminuição da distorção da caixa torácica pela redução do esforço respiratório.^{18,19}

Dois tipos de SP exógeno estão disponíveis para a terapêutica de reposição: o SP natural e o SP sintético. SPs naturais são extraídos de suínos ou bovinos. Estes produtos contêm uma variedade de proteínas hidrofóbicas, SP-B e SP-C. Comparados a preparações sintéticas, os SPs naturais têm melhor atividade biofísica e maior resistência à inativação por proteínas do plasma e mediadores inflamatórios. Os SPs sintéticos têm a vantagem de possuírem uma composição mais uniforme e não oferecerem risco de transmissões de doenças (ex.: encefalopatia bovina) ou sensibilização das proteínas do SP. Nos últimos anos, novos SPs sintéticos têm sido desenvolvidos contendo proteínas recombinadas e/ou análogos às proteínas do SP. No entanto, os SPs naturais são os únicos, no momento, disponíveis para utilização. Estudos estão sendo realizados para analisar os efeitos dos SPs sintéticos, cujos componentes são análogos aos das proteínas e peptídeos encontrados no SP natural.¹⁶

O objetivo da utilização da terapia de reposição do SP exógeno na LPA/SDRA é reverter, principalmen-

te, os efeitos determinados pela disfunção do sistema de SP pulmonar endógeno (Figura 1).

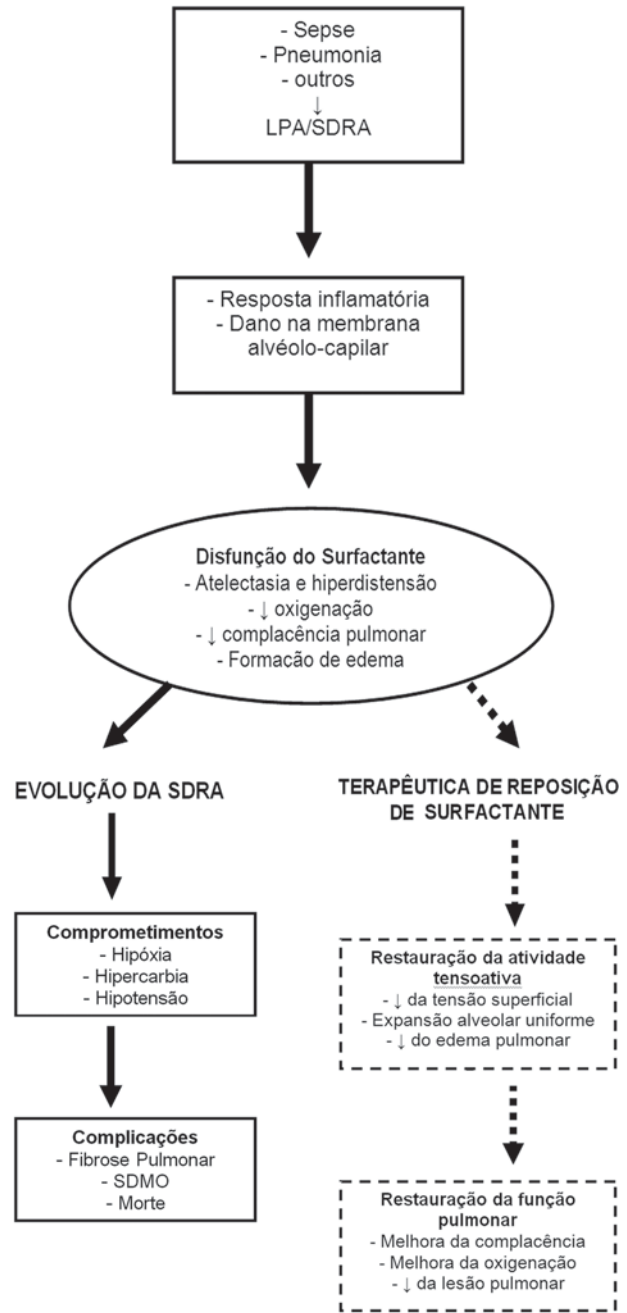


Figura 1 - Mecanismo de ação da terapia de reposição do surfactante na SDRA. Insultos que contribuem para a resposta inflamatória inicial, acarretando modificações no sistema do surfactante pulmonar endógeno que predispõem o pulmão a uma disfunção pulmonar progressiva (seta cheia). A terapia de reposição do surfactante visa resgatar a atividade tensoativa do sistema de surfactante pulmonar endógeno nos alvéolos pulmonares, de modo a obter impacto sobre a função pulmonar (seta pontilhada). SDMO = síndrome de disfunção de múltiplos órgãos.

ESTUDOS EXPERIMENTAIS

A capacidade da terapia de reposição do SP em melhorar a mecânica pulmonar e a oxigenação foi bem estabelecida em modelos experimentais de LPA/SDRA,

com um importante impacto sobre a mortalidade.^{17,28} Alguns resultados destes estudos podem ser observados na tabela 1.

Tabela 1 – Estudos experimentais.

AUTOR	MODELO	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	RESULTADOS
Sun e cols. ¹⁹	LPA induzida por ácido oleico	Aerossol	Melhora da sobrevida, da função pulmonar, ↓ edema pulmonar, ↑ fosfolípidos no BALF, ↓ proteína total do BALF e dos níveis de TNF- α
Colvero e cols. ²⁰	Aspiração de Mecônio	Intra-traqueal	Melhora da oxigenação
Dreyer e cols. ²¹	Isquemia e reperfusão	Intra-traqueal	↓ do edema intraalveolar, ↓ da formação de atelectasias
Calkovska e cols. ²²	Lavagem Pulmonar	Intra-traqueal	Melhora da oxigenação, ↓ shunt direito-esquerda, ↓ resposta inflamatória
Balaraman e cols. ²³	Lavagem Pulmonar	Intra-traqueal	Melhora da oxigenação, melhora da função pulmonar
Ejking e cols. ²⁴	Aspiração ácida	Intra-traqueal	Melhora da oxigenação, ↓ concentração de proteínas no BALF
Strohmaier e cols. ²⁵	Contusão pulmonar	Intra-traqueal	melhora da contusão pulmonar

↓ = diminuição; ↑ = aumento; BALF = fluido do lavado broncoalveolar; TNF- α = fator de necrose tumoral alfa.

Rasaiah e colaboradores investigaram os efeitos do tratamento com SP exógeno, em modelo extrapulmonar de LPA induzida por sepse abdominal, por cirurgia de ligadura e perfuração de ceco (CLP). Nos animais CLP, as alterações do sistema de SP pulmonar endógeno foram observadas, assim como um aumento nas concentrações de IL-6 no lavado broncoalveolar, quando comparado ao grupo controle. A administração do SP exógeno não afetou a mecânica pulmonar ou os níveis de IL-6 nos grupos CLP e controle. Contudo, os animais CLP tratados com SP exógeno apresentaram uma maior taxa de sobrevida.¹⁷

Apesar dos efeitos da terapia de reposição de SP à curto prazo serem bem documentados, na literatura, em modelos experimentais de LPA/SDRA, na mecânica e função pulmonar e na oxigenação, tais efeitos são controversos, quando avaliados a longo prazo.^{21,24}

Algumas questões ainda perduram, como o melhor momento de administração do SP. Adicionalmente, muitos fatores influenciam a resposta de um paciente à terapia de reposição de SP: 1) a natureza e a gravidade da lesão pulmonar; 2) o tipo de SP utilizado; 3) a dose, a frequência e o método de instilação traqueal do SP; 4) o tempo de administração do SP na doença; 5) o modo ventilatório utilizado durante e depois da administração do SP.

ESTUDOS CLÍNICOS

As primeiras tentativas de reposição do SP exógeno foram em neonatos, nas décadas de 60-70, após o relato de que a deficiência da substância tensoativa seria o principal fator na patogenia da síndrome do desconforto

respiratório do recém-nascido (SDRRN), anteriormente denominada doença da membrana hialina (DMH). Estes primeiros estudos utilizaram a fosfatidilcolina, sob a forma de aerossol, e não demonstraram resultados benéficos na evolução destes pacientes. Após os resultados desta primeira experiência, os estudos se encaminharam para a compreensão da fisiologia do SP endógeno e do estabelecimento de modelos experimentais que apresentassem deficiência da substância tensoativa, antes de viabilizar esta terapêutica na prática clínica.^{29,30}

Fujiwara e colaboradores, em 1980, relataram o primeiro resultado positivo do uso terapêutico do SP exógeno em humanos. A partir deste ensaio, uma série de estudos não controlados, utilizando diversas metodologias, demonstrou aparente melhora na função pulmonar em neonatos com SDRRN. Estes primeiros resultados associados aos resultados, observados em modelos experimentais, foram positivos, a ponto de convencer pesquisadores sobre os benefícios desta terapêutica em neonatos com SDRRN.³⁰

Desde então, nos últimos dez anos, diversos estudos clínicos estudaram a eficácia do SP exógeno em pacientes com SDRA. Os principais resultados encontrados em estudos clínicos estão listados na tabela 2.

Tabela 2 – Estudos clínicos.

AUTOR	PACIENTES	QUADRO CLÍNICO	RESULTADOS
Günther e cols. ³⁶	Adultos	SDRA	Melhora da atividade tensoativa
Walrath e cols. ³⁷	Adultos	SDRA por sepse	Melhora da oxigenação
Spragg e cols. ³⁸	Adultos	SDRA por insultos diversos	Melhora da oxigenação e da função biofísica
Wiswell e cols. ³⁹	Adultos	SDRA por insultos diversos	Melhora da oxigenação
Wilson e cols. ⁴⁰	Crianças	SDRA por insultos diversos	Melhora da oxigenação
Willson e cols. ⁴¹	Crianças	SDRA por insultos diversos	Aumento da sobrevida e melhora da oxigenação
Lopez-Herce e cols. ⁴²	Crianças	SDRA / Pós operatório cirurgia cardíaca	Melhora da oxigenação
Hermon e cols. ⁴³	Crianças	SDRA / Pós operatório cirurgia cardíaca	Melhora da oxigenação
Herting e cols. ⁴⁴	Crianças	Pneumonia	Melhora da oxigenação
Auten e cols. ⁴⁵	Neonatos	Pneumonia ou Aspiração de Mecônio	Melhora da oxigenação
Lotze e cols. ⁴⁶	Neonatos	Associado a ECMO	Melhora da oxigenação e Diminuição da ECMO
Khammash e cols. ⁴⁷	Neonatos	Aspiração de Mecônio	Melhora da oxigenação em 75% dos pacientes
Findlay e cols. ⁴⁸	Neonatos	Aspiração de Mecônio	Melhora da oxigenação e diminuição do tempo de ventilação mecânica
Luchetti e cols. ⁴⁹	Neonatos	Bronquiolite viral	Melhora da oxigenação

SDRA = síndrome do desconforto respiratório agudo; ECMO = oxigenação por membrana extracorpórea.

No que concerne ao papel da terapia de reposição do SP, estudos têm mostrado evidências de que esta, quando realizada em pacientes com SDRA grave,

pode resultar em melhora imediata da troca gasosa e das anormalidades radiográficas. Estudos seguintes, envolvendo um número maior de indivíduos, corroboram tais observações.^{34,35} Um relato diferente foi apresentado por Wiswell e colaboradores, onde 12 adultos com SDRA sofreram lavagem lobar segmentar por broncoscopia, para a preparação de um surfactante sintético com a presença de SP-B. Esta preparação é chamada de surfaxin ou surfactante KL-4. Neste estudo, foi observada melhora na função pulmonar e na oxigenação.³²

Estudos de fases 2 e 3 relatam o impacto da terapia com SP exógeno, na oxigenação e no padrão ventilatório, observando melhoras em poucas horas após a administração do SP. Melhoras na oxigenação foram observadas nos grupos tratados com SP, quando comparados ao grupo controle; no entanto, não houve diferença significativa quanto à diminuição dos dias de ventilação mecânica e impacto sobre a sobrevida dos pacientes.^{33,34}

Em outro estudo, realizado com 10 pacientes portadores de SDRA grave, foi observada melhora imediata na oxigenação, sendo sustentada com uma dose repetida de SP, 6 horas após a primeira administração.³³

Davidson e colaboradores publicaram uma meta-análise sobre estudos clínicos que utilizaram a terapêutica de reposição do SP em pacientes com SDRA e concluíram que a terapia possui um importante impacto sobre a oxigenação; porém, sobre a mortalidade, os resultados são ainda controversos. A falta de impacto sobre a mortalidade encontrada em alguns estudos pode ser atribuída por pacientes com SDRA que morreram devido à síndrome da disfunção de múltiplos órgãos,

ocasionada por uma doença de base, por exemplo, a sepse, sendo este fator um fracasso no impacto sobre a mortalidade, nestes estudos. Outro fator pode ser atribuído por não haver um consenso sobre a terapêutica de reposição do SP, havendo diferenças, entre os estudos analisados, quanto à composição do SP utilizado, o momento da administração, a dose administrada, a forma de administração, a oxigenoterapia complementar e o modo ventilatório utilizado nestes estudos.³⁵

Apesar das controvérsias e das diferentes estratégias de tratamento utilizadas nestes estudos, a utilização do SP tem sido apontada como uma possível e segura estratégia terapêutica, sem apresentar nenhum efeito adverso.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos realizados na metade da década de 80 demonstraram que a terapêutica de reposição do SP exógeno foi capaz de restaurar a atividade tensoativa do SP endógeno, melhorando a complacência e a oxigenação, bem como aumentando a sobrevida dos recém-nascidos prematuros que evoluíram com SDRR. Tal fato levou ao estudo da terapêutica de reposição do SP em outras patologias pulmonares do recém-nascido, tais como, pneumonia, síndrome de aspiração de mecônio, hipoplasia pulmonar e pneumonia congênita, dentre outras, e em patologias do adulto, como a SDRA/LPA. Entretanto, estudos experimentais e clínicos evidenciaram resultados controversos no que concerne o uso do surfactante exógeno na SDRA/LPA. Atualmente, a composição do SP vem sendo modificada, com o intuito propiciar efeito benéficos e duradouros nos pacientes com SDRA/LPA.

REFERÊNCIAS:

1. Haagsman HP, Hogenkamp A, Van-Eijk M, Veldhuizen EJA. Surfactant Collectins and Innate Immunity. *Neonatology* 2008; 93:288-94.
2. Freking I, Gunther A, et al. Pulmonary surfactante: functions, abnormalities and therapeutic options. *Intensive Care Med* 2001;27:1699-717.
3. Creuwels LAJM, Van-Golde LMG, Haagsman HP. The pulmonary surfactant system: biochemical and clinical aspects. *Lung* 1997;175:1-39.
4. Günther A, Ruppert C, Schimidt R, et al. Surfactant alteration and replacement in acute respiratory distress syndrome. *Respir Res* 2001;2:353-64.
5. Haitsma JJ, Papadakos PJ, Lachmann B. Surfactant therapy for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:18-22.
6. Haataja R, Hallman M. Surfactant proteins as genetic determinants of multifactorial pulmonary diseases. *Ann Med* 2002;34:324-33.
7. Devendra G, Spragg RG. Lung surfactant in subacute pulmonary disease. *Respir Res* 2002;3(19):1-4.
8. Bernard GR, Artigas A, Bringham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(3 Pt 1): 818-24.
9. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342(18):1334-49.
10. Frutos-Vivar F, Nin N, Esteban A. Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:1-6.
11. Pelosi P, Caironi P, et al. Pulmonary and extrapulmonary forms of acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2001;22(3):259-68.
12. Rocco PRM, Pelosi P. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: myth or reality? *Current Opinion in Critical Care* 2008;14:50-5.
13. Randhawa R, Bellingan G. Acute lung injury. *Anaest Int Car Med* 2007;477-80.
14. Lewis JF, Veldhuizen R. The role of exogenous surfactant in the treatment of acute lung injury. *Annu Rev Physiol* 2003;65:613-42.
15. Richman PS, Spragg RG, Robertson B, et al. The adult respiratory distress syndrome: first trials with surfactant replacement. *Eur Respir J* 1989;(Suppl. 3):109S-11S.
16. Raghavendran K, Pryhuber GS, Chess PR, et al. Pharmacotherapy of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Med Chem* 2008;15(19):1911-24.
17. Rasaanah VPA, et al. Early surfactant administration protects against lung dysfunction in a mouse model of ARDS. *Am*

- J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2003;284:L783–L790.
18. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *AMA J Dis Child* 1959;97:517-23.
 19. Sun Y, Yang R, Zhong J, et al. Aerosolised surfactant generated by a novel noninvasive apparatus reduced acute lung injury in rats. *Critical Care* 2009;13(2):1-9.
 20. Colvero MO, Fiori HH, Fiori RM, et al. Bronchoalveolar lavage plus surfactant in a piglet model of meconium aspiration syndrome. *Neonatology* 2008;93:188-92.
 21. Dreyer N, Mühlfeld C, Fehrenbach A, et al. Exogenous surfactant application in a rat lung ischemia reperfusion injury model: effects on edema formation and alveolar type II cells. *Respiratory Research* 2008;9(5).
 22. Calkovska A, Sevecova-Mokra D, Javorka K, et al. Exogenous surfactant administration by asymmetric high-frequency jet ventilation in experimental respiratory distress syndrome. *Croat Med J* 2005;46(2):209-17.
 23. Balaraman V, Meister J, Ku TL, et al. Lavage administration of dilute surfactants after acute lung injury in neonatal piglets. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:12-7.
 24. Eijking EP, Gommers D, So KL, et al. Surfactant treatment of respiratory failure induced by hydrochloric acid aspiration in rats. *Anesthesiology* 1993;78(6):1145-51.
 25. Strohmaier W. Bilateral lavage with diluted surfactant improves lung function after unilateral lung contusion in pigs. *Crit Care Med* 2005;33(10).
 26. Kobayashi T. Lung lavage and surfactant replacement for hydrochloric acid aspiration in rabbits. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;34:216-21.
 27. Lewis JF, Ikegami M, Jobe AH. Metabolism of exogenously administered surfactant in the acutely injured lungs of adult rabbits. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:19-23.
 28. Hilgendorff A. Surfactant replacement and open lung concept – Comparison of two treatment strategies in an experimental model of neonatal ARDS. *BMC Pulmonary Medicine* 2008;8(10):1-13.
 29. Engle W. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics* 2008;121:419-32.
 30. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, et al. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet* 1980;1:55-9.
 31. Gregory TJ. Bovine surfactant therapy for patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1309-15.
 32. Wiswell TE. Bronchopulmonary segmental lavage with surfaxin (KL(4) surfactant) for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1188-95.
 33. Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP, et al. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS):1983-1993. *JAMA* 1995;273:306-9.
 34. Spragg RG, Lewis JF, Wurst W, et al. Treatment of acute respiratory distress syndrome with recombinant surfactant protein C surfactant. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1562-6.
 35. Warren JD, Dorscheid D, Spragg R, et al. Exogenous pulmonary surfactant for the treatment of adult patients with acute respiratory distress syndrome: results of a meta-analysis. *Critical Care* 2006;10(2):1-11.
 36. Gunther A, Schmidt R, Harodt J, et al. Bronchoscopic administration of bovine natural surfactant in ARDS and septic shock: impact on biophysical and biochemical surfactant properties. *Eur Respir J* 2002;10:797-804.
 37. Walmrath D, Gunther A, Ghofrani HA, et al. Bronchoscopic surfactant administration in patients with severe adult respiratory distress syndrome and sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:57-62.
 38. Spragg R, Gilliard N, Richman P, et al. Acute effects of a single dose of porcine surfactant on patients with the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1994;105:195-202.
 39. Wiswell TE, Smith RM, Katz LB, et al. Bronchopulmonary segmental lavage with Surfaxin (KL(4) - surfactant) for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1188-95.
 40. Willson DF, Thomas NJ, Markovitz BP, et al. Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:470-6.
 41. Willson DF, Jiao JH, Bauman LA, et al. Calf lung surfactant extract in acute hypoxemic respiratory failure in children. *Crit Care Med* 1996;24:1316-22.
 42. Lopez-Herce J, De Lucas N, Carrillo A, et al. Surfactant treatment for acute respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1999;80:248-52.
 43. Hermon MM, Golej J, Burda H, et al. Surfactant therapy in infants and children: three years experience in a pediatric intensive care unit. *Shock* 2002;17:247-51.
 44. Herting E, Moller O, Schiffman JH, et al. Surfactant improves oxygenation in infants and children with pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr* 2002;91:1174-8.
 45. Auten RL, Notter RH, Kendig JW, et al. Surfactant treatment of full-term newborns with respiratory failure. *Pediatrics* 1991;87:101-7.
 46. Lotze A, Knight GR, Martin GR, et al. Improved pulmonary outcome after exogenous surfactant therapy for respiratory failure in term infants requiring extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1993;122:261-8.
 47. Khammash H, Perlman M, Wojtulewicz J, et al. Surfactant therapy in full-term neonates with severe respiratory failure. *Pediatrics* 1993;92:135-9.
 48. Findlay RD, Taeusch HW, Walther FJ. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome. *Pediatrics* 1996;97:48-52.
 49. Luchetti M, Casiraghi G, Valsecchi R, et al. Porcine-derived surfactant treatment of severe bronchiolitis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:805-10.