

HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE – BRASIL
SERVIÇO DE PEDIATRIA

LUIS FELIPE MAYA AMADOR

SÍNDROME DE ASPIRAÇÃO MECONIAL, LESÃO PULMONAR INDUZIDA
PELO MECÔNIO E RESPOSTA AO CORTICOIDE ORAL NA FASE CRÔNICA

Porto Alegre
2016

LUIS FELIPE MAYA AMADOR

SÍNDROME DE ASPIRAÇÃO MECONIAL, LESÃO PULMONAR INDUZIDA
PELO MECÔNIO E RESPOSTA AO CORTICOIDE ORAL NA FASE CRÔNICA

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao curso de Pediatria
Geral do Hospital de Clinicas de Porto
Alegre – Brasil, como requisito parcial
de para obtenção do título de Pediatra
Geral.

Orientadora: Prof^a Clarissa Gutierrez
Carvalho

Porto Alegre

2016

A Deus pela força e saúde de cada dia

Aos meus pais, Armando e Beatriz, que me deram todo o apoio desde o momento em que decidi viajar para o Brasil, sem saber o mínimo de português, com o fim de realizar o sonho de ser pediatra.

Às minhas avós Angela e Emma, os motores da minha vida, grandes exemplos de vida.

À Veronica, meu anjo especial, que cuida meus passos cada dia, com quem aprendi que “Não é o dinheiro, é o coração”.

AGRADECIMENTOS

Professora Clarissa Gutierrez Carvalho, pela paciência, compreensão e oportunidade de crescimento pessoal e profissional, que permitiu realizar este projeto.

Professora Rita de Cassia Silveira, principalmente pelo apoio e orientações intra – extra hospitalares e fundamentalmente pela aprovação para descrever esse caso como meu trabalho final de curso.

Professora Helena Goldani pela oportunidade de fazer parte da equipe de trabalho da Pediatria do Hospital de Clinicas de Porto Alegre.

“A vida é aquilo que acontece enquanto
você está fazendo outros planos”

John Lennon

MAYA, Luis F. **síndrome de aspiração meconial, lesão pulmonar induzida pelo mecônio e resposta ao corticoide oral na fase crônica**- Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Pediatria Geral do Hospital de Clinicas de Porto Alegre – Brasil, 2016

Abstract: The meconium aspiration syndrome is one of the most prevalent pathologies in Neonatal Intensive Care Units, affecting mainly full-term patients, without previous diseases evidenced in the antenatal period, mainly causing respiratory dysfunction, leading to multiple ventilation's invasive maneuvers and thereby increase the risk of complications. Lung injury induced by meconium is an inflammatory reaction of significant magnitude, with potential for delayed ventilatory weaning, progression to persistent pulmonary hypertension and long-term respiratory distress. This case report shows the level of commitment that a patient may have when aspirating meconium at birth, requiring aggressive ventilatory support and antibiotic therapy, with subsequent evolution to persistent residual tachypnea, which improved only after oral corticoid use. Prescribing early or late corticoid in the treatment of meconium-induced lung injury is controversial, but present in the literature. In this case, it was supported regarding lesion pathophysiology knowledge.

Key words: Meconium aspiration; Respiratory dysfunction; Lung injury, Persistent pulmonary hypertension, Ventilatory support; Antibiotic therapy; Corticoid

Resumo

A síndrome de aspiração meconial é uma das patologias de maior prevalência nas Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal, afetando principalmente a pacientes a termo, sem doenças prévias evidenciadas no período ante natal, causando principalmente disfunção respiratória, levando ao paciente em múltiplas ocasiões a manobras invasivas de ventilação e com isto aumentando o risco de complicações. A lesão pulmonar induzida pelo mecônio é uma reação inflamatória de importante magnitude e com potencial de dificuldades no desmame ventilatório, evolução para hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido e ainda dificuldades respiratórias em longo prazo. Esse Relato de Caso mostra o nível de comprometimento que um paciente pode ter ao aspirar mecônio no momento do nascimento, requerendo suporte ventilatório agressivo e antibioticoterapia, com posterior evolução para taquipneia residual persistente, a qual melhorou apenas após uso de corticoide oral. O uso de corticoide precoce ou tardio no tratamento da lesão pulmonar induzida pelo mecônio é controverso, mas também discutido na literatura, tendo sido apoiado nesse caso levando em consideração o conhecimento da fisiopatologia da lesão.

Palavras chave: Aspiração de mecônio, disfunção respiratória, lesão pulmonar, hipertensão pulmonar persistente, suporte ventilatório, antibioticoterapia, corticoide.

SUMARIO

1. RELATO DE CASO.....	8
2. REVISÃO SOBRE SÍNDROME DE ASPIRAÇÃO MECONIAL.....	10
2.1 DEFINIÇÃO	10
2.2 CARACTERÍSTICAS.....	11
2.3 EPIDEMIOLOGIA	12
2.4 FISIOPATOLOGIA.....	13
2.4.1 CONSIDERAÇÕES SOBRE A LESÃO PULMONAR INDUZIDA PELO MECÔNIO .	14
2.5 DIAGNOSTICO.....	17
2.6 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	18
2.7 PREVENÇÃO INTRAUTERINA E MANEJO EM SALA DE PARTO.....	19
2.8 TRATAMENTO	21
2.9 PROGNOSTICO	23
2.10 REVISÃO SOBRE A CORTICOTERAPIA	24
2.11 CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
2.12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

RELATO DE CASO

Recém nascido com idade gestacional de 40+5 semanas, sexo feminino, parto vaginal no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Mãe de 17 anos, primigesta, realizadas oito consultas de pré-natal sem alterações, com coleta de sorologias normais. A ruptura da bolsa ocorreu 5,5 horas antes do parto, apresentando líquido amniótico tinto de mecônio. Paciente nasceu com 3430 gramas, hipotônico, bradicárdico, sem choro, sendo realizada aspiração traqueal com presença de moderada quantidade de líquido meconial espesso, iniciado VPP (Ventilação com pressão positiva) com oxigênio que foi aumentado até concentração de 100%. Apgar 4/8. Interna na unidade de terapia intensiva neonatal para tratamento intra-hospitalar.

Evoluiu com maior desconforto respiratório, sendo necessária intubação orotraqueal. Raio x de tórax com infiltrado intersticial peri-hiliar bilateral e opacidades difusas, optando-se por iniciar antibioticoterapia (ATB) com Penicilina associada a Gentamicina. Necessitando de parâmetros elevados de ventilação mecânica (VM) com 13 horas de vida, sendo descartada hipertensão pulmonar persistente do RN (HPPRN) após ecocardiograma; nesse momento recebeu uma dose de surfactante e iniciou drogas vasoativas. No final do primeiro dia, colocado em Ventilação de alta frequência (VAF) por apresentar gasometrias com pressão de dióxido de carbono elevado. Novo Rx com área de consolidação no campo inferior direito e focos de consolidação na base esquerda. Iniciado fisioterapia, nutrição parenteral, mantido ATB e VAF. No 3º dia já foi possível reduzir os parâmetros ventilatórios.

No 5º dia, novo ecocardiograma ainda normal, suspensas drogas vasoativas, tentativa de extubação sem sucesso, sendo deixada em VM convencional. Também iniciado fenobarbital por crises convulsivas, realizado eletroencefalograma com alterações paroxísticas multifocais de grau severo com predomínio sobre o hemisfério direito, sem generalizações. Nesse momento, Rx com regressão das áreas de consolidação, persistindo apenas alguns tênues focos na metade do pulmão direito, com hiperinsuflação pulmonar. Aos sete dias de vida, apresentou febre, demonstrando leucocitose importante em hemograma, proteína C-Reativa (PCR) aumentada e Rx com aumento de infiltrado em campo pulmonar direito, resultando em troca do ATB

para a associação de Oxacilina, Amicacina e cefepime. A cefalosporina foi posteriormente suspensa, após resultado de exame de líquido cefaloraquidiano (LCR) normal. Nesse dia, a paciente foi extubada e colocada em campânula de O₂ a 30%, mantendo-se taquipneica.

A partir do 10º dia, paciente recebendo alimentação por via oral, diminuído progressivamente níveis de O₂ até 1 L/min por óculos nasais. Com 18 dias, suspensos antibióticos e O₂.

Devido a persistência de taquipneia residual com 24 dias de vida, após intensa discussão em reunião de equipe, optado por iniciar corticoterapia com prednisolona 1mg/kg/dia por 5 dias, uso que resultou em resolução do quadro.

Recebeu alta em boas condições com 33 dias de vida, com seguimento ambulatorial pediátrico e neurológico. Rx na alta com discretos infiltrados intersticiais de predomínio direito, sem foco de consolidação

Na atualidade a paciente está com 13 meses de idade e acompanha no ambulatório de neuropediatria e pediatria geral. Segue em uso de fenobarbital, na dose de 3 mg/kg/dia, com EEG de controle 6 meses após alta médica com persistência de alterações paroxísticas multifocais de grau moderado com predomínio sobre o hemisfério direito, sem generalizações. Sem registro de crises convulsivas. Desenvolvimento pondero-estatural dentro dos limites de normalidade para idade, desenvolvimento neuropsicomotor adequado: colocação de objetos dentro de uma caneca mediante previa demonstração, caminha sem apoio com apropriado equilíbrio e fala 1 palavra diferente aos nomes de familiares ou animais. Como controle do seu quadro pulmonar, foi realizado Rx de tórax aos 7 meses, sem alterações. Até agora paciente não registra quadros infecciosos de origem pulmonar.

REVISÃO SOBRE SÍNDROME DE ASPIRAÇÃO MECONIAL

2.1 DEFINIÇÃO

É uma síndrome clínica que afeta recém nascido a termo e pós termo, com potencial desfecho fatal, caracterizada pela aspiração de líquido amniótico com posterior inflamação pulmonar, obstrução da via aérea, lesão das vias respiratórias e inativação do surfactante, com evolução a insuficiência respiratória (1, 2, 3).

2.2 CARACTERÍSTICAS

Dificuldade respiratória (taquipneia ou tiragem) no RN nascido com líquido amniótico tinto de mecônio (LATM), que necessita de O_2 suplementar para manter Saturação de oxigênio ($SatO_2$) $> 92\%$, nas primeiras 2 horas de vida, até pelo menos 12 horas seguintes, em situação de ausência de malformações congênitas em via aérea, pulmão ou coração (4). A gravidade da disfunção respiratória se reflete na necessidade de oxigênio, e a pior complicação esperada é a hipertensão pulmonar associada. A doença leve é caracterizada pela necessidade de $O_2 < 40\%$ nas primeiras 48 horas de vida, a moderada, $O_2 > 40\%$ e a grave requerendo uso de Ventilação Mecânica (VM) (5).

2.3 EPIDEMIOLOGIA

A aspiração grave de mecônio ocorre em um a cada 500 nascimentos (6). Incidência da síndrome de aspiração meconial (SAM) estimada em 2 – 10 % entre RN nascidos com liquido amniótico meconial (7). Estudo multicêntrico inglês (8) mostrou incidência variável conforme idade gestacional – 5.1 % em prematuros entre 31 e 36 semanas, 16.5% no RN a termo e 27.1% no pós-termo. Há predomínio na etnia negra – 22.5% vs 15.7% nos caucasianos. Descrita diminuição significativa da incidência de 5.8 % para 1.5% devido ao aumento das intervenções obstétricas (9).

2.4 FISIOPATOLOGIA

O mecônio é um material espesso, estéril, verde-escuro, inodoro resultante do acúmulo dos restos no intestino fetal depois do terceiro mês de gestação, composto principalmente por líquido amniótico, secreções gastrointestinais, células descamadas do intestino e material adiposo do vernix (10). A produção de mecônio inicia no primeiro trimestre da gravidez, diminuindo depois da 16ª semana de gestação, sendo pouco frequente a partir da 20ª semana quando inicia inervação do esfíncter anal (11).

O principal fator envolvido no momento da eliminação meconial, é a motilina, um peptido intestinal que é ativado pelo aumento do tônus parassimpático na hipóxia fetal, devido principalmente a uma compressão do cordão umbilical, gerando um aumento do peristaltismo e relaxamento do esfíncter anal. Uma vez liberado o mecônio intra útero, este é aspirado através de arquejo fetal ou respiração inicial após do parto. O mecônio que permanece na hipofaringe ou traqueia após do parto pode ser aspirado mediante laringoscopia direta em pacientes deprimidos (12).

A aspiração pulmonar do mecônio estimula a liberação de citocinas pró-inflamatórias, que são moléculas de sinalização intercelular que induzem o crescimento, diferenciação, quimiotaxe, ativação e maior toxicidade das células alvo. As principais citocinas presentes no desenvolvimento da SAM são a interleucina-8 (IL-8), que participa na quimio-atração dos leucócitos no sítio do dano celular, o fator de necrose tumoral (FNT), interleucinas 1- β , IL-6, prostaglandinas e leucotrienos. Isso tudo potencializa a ação dos leucócitos, produzindo destruição do endotélio capilar e membranas basais, com uma consequente obstrução das vias aéreas, desenvolvendo uma irritação química (pneumonite química), inflamação, infecção e inativação do surfactante, que gera uma atelectasia e um efeito de “válvula”, aprisionando o ar e causando vasoespasmo, hipertrofia da musculatura arterial pulmonar e hipertensão pulmonar, ocasionando um shunt de direita-esquerda extrapulmonar através do canal arterial ou forame oval, piorando a relação ventilação/perfusão, levando à hipóxia arterial grave (13).

2.4.1 CONSIDERAÇÕES SOBRE A LESÃO PULMONAR INDUZIDA PELO MECÔNIO

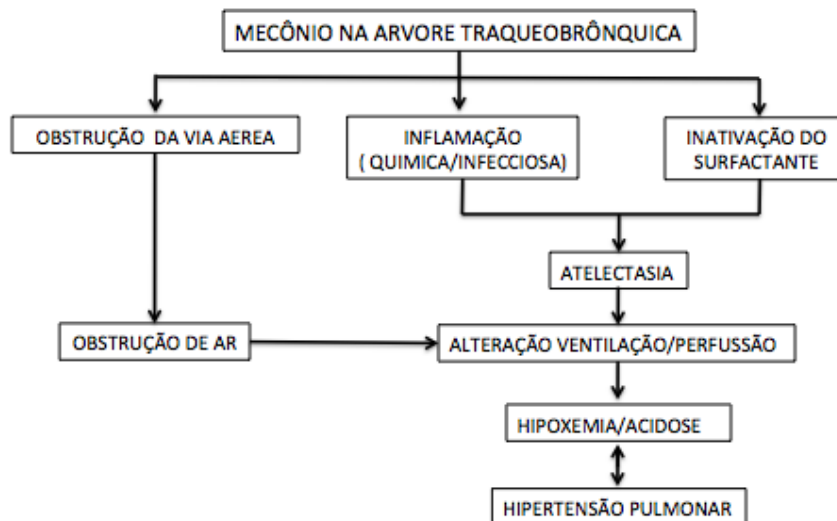
O mecônio é uma fonte de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , interleucinas IL-1 β , IL-6, IL-8 (14). Essas substâncias podem danificar o tecido pulmonar direta ou indiretamente, através de mediadores produzidos pelos neutrófilos (15), macrófagos (16) e células epiteliais. Os neutrófilos são ativados pelos macrófagos e citocinas, que estimulam sua adesão ao endotélio. O mecônio também potencializa a atividade quimiotática dos neutrófilos. Em algumas horas, a instilação de mecônio causa acúmulo de neutrófilos nos pulmões. Neutrófilos e macrófagos ativados lesionam os pulmões através de diferentes vias. Produção de substâncias pro-inflamatórias (citocinas, prostaglandinas, leucotrienos), ativação da via do complemento, ativação da cascata de coagulação, produção de fator ativador de plaquetas (PAF) e substâncias vasoativas podem levar à destruição do endotélio capilar e membrana basal. O dano à membrana alveolocapilar resulta em extravasamento de líquido, de proteínas plasmáticas e de células – no interstício e nos espaços alveolares. Junto a outras substâncias, enzimas proteolíticas são liberadas dos grânulos neutrofílicos. Proteases como as elastases podem danificar as membranas e as proteínas do surfactante, e estimular a síntese de substâncias bioativas, que aumentam a permeabilidade endotelial. Além disso, leucócitos ativados geram espécies reativas de nitrogênio e oxigênio, com efeitos citotóxicos. A peroxidação dos ácidos graxos livres não saturados leva a perda de integridade funcional das membranas e aumenta a permeabilidade capilar. O estresse oxidativo resulta em vasoconstrição, broncoconstrição, agregação plaquetária, apoptose celular (17) e dano a distância a estruturas como o cérebro (18).

As células ativadas produzem fosfolipase A2 (PLA₂). Além disso, o mecônio por si só contém elevadas quantidades de PLA₂ pancreática, que age diretamente ou através de metabólitos do ácido araquidônico no epitélio pulmonar, endotélio, surfactante e intensificação da apoptose (19). O ácido araquidônico liberado dos lipídeos de membrana, sob estímulo de PLA₂, age como precursor para síntese de ambos produtos da ciclooxigenase (COX) e

lipooxigenase, como o tromboxano A₂ (TXA₂) que aumenta a resistência vascular pulmonar (20), ou os leucotrienos que causam broncoconstrição (21), todos os quais aumentam a permeabilidade microvascular na SAM. PLA₂ estimula a produção de FAP que participa na hipertensão pulmonar, aumenta a permeabilidade capilar, broncoconstrição e agregação com degranulação dos neutrófilos, macrófagos e plaquetas (22).

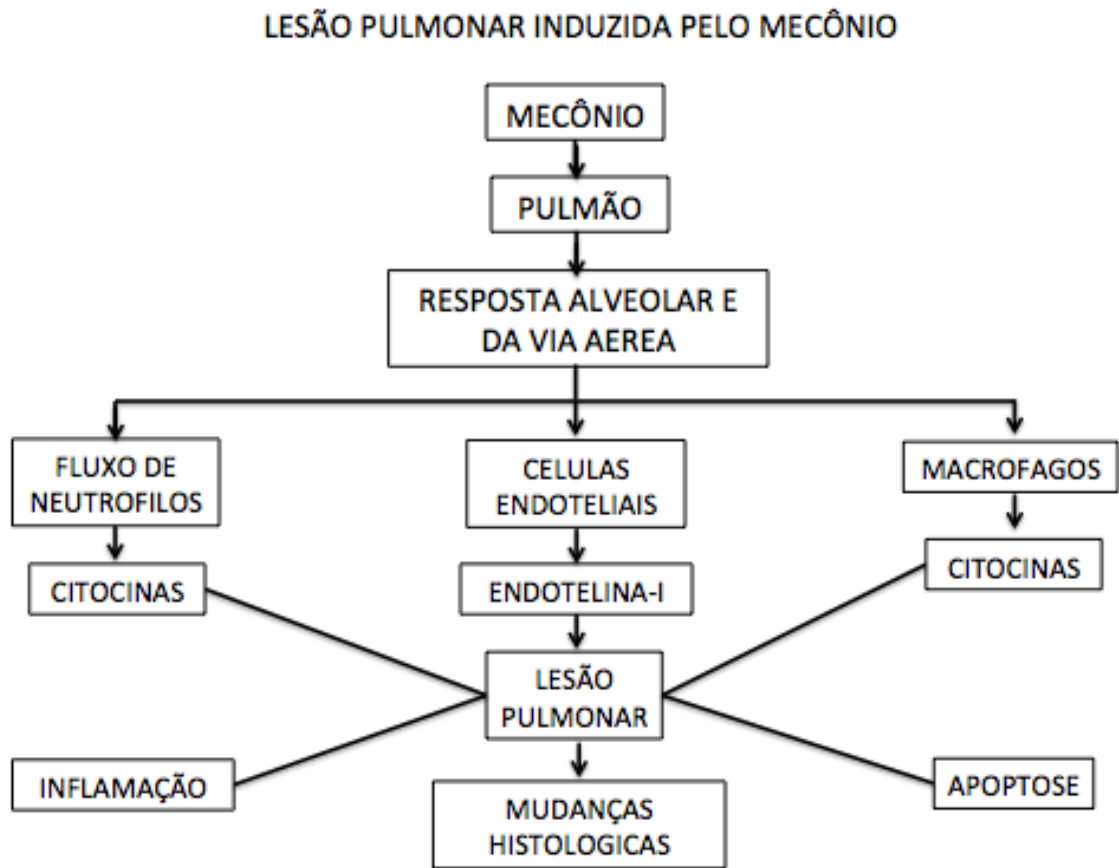
As citocinas aumentam a expressão de NO sintase (iNOS) (23) e produção de óxido nítrico (NO) (24). Quantidades excessivas de NO aumentam a formação de espécies reativa de nitrogênio, como peroxinitrito, e amplificam a permeabilidade da membrana alveolo-capilar e dano pulmonar. As citocinas aumentam os níveis de endotelina-1 (ET-1), um vasoconstrictor potente que estimula a proliferação de musculo liso (25.). A inflamação e a liberação de substâncias broncoativas como leucotrienos e PAF são prováveis responsáveis pela maior reatividade de via aérea na SAM (26).

Figura 1: Fisiopatologia da Síndrome de Aspiração Meconial.



Adaptado de Garcia-Prats JA (10)

Figura 2– Lesão Pulmonar induzida pelo mecônio.



Adaptada de Vidyasagar D, (12).

3 DIAGNÓSTICO

1) Clínico: características físicas dos pacientes evidenciam exposição meconial no vernix, unhas e cordão umbical, além de cianose central, marcada taquipenia e sinais de desconforto respiratório (27). Na ausculta pulmonar, na maioria dos casos, se evidenciam estertores e roncos antes dos 15 primeiros minutos de vida; No entanto, alguns pacientes podem ser assintomáticos ao nascer e desenvolver descompensação pulmonar ao redor da primeira hora de vida (28).

2) Radiológico: Inicialmente a radiografia de Tórax pode ser normal ou com leve insuflação em casos não complicados, mas, conforme progride a doença, pacientes mais graves apresentam aumento do diâmetro antero-posterior do tórax, com atelectasias e/ou consolidações bilaterais.

3) Ecocardiograma: Indicado em pacientes com insuficiência respiratória grave para afastar cardiopatia estrutural e identificar pacientes com hipertensão pulmonar persistente (HPPRN).

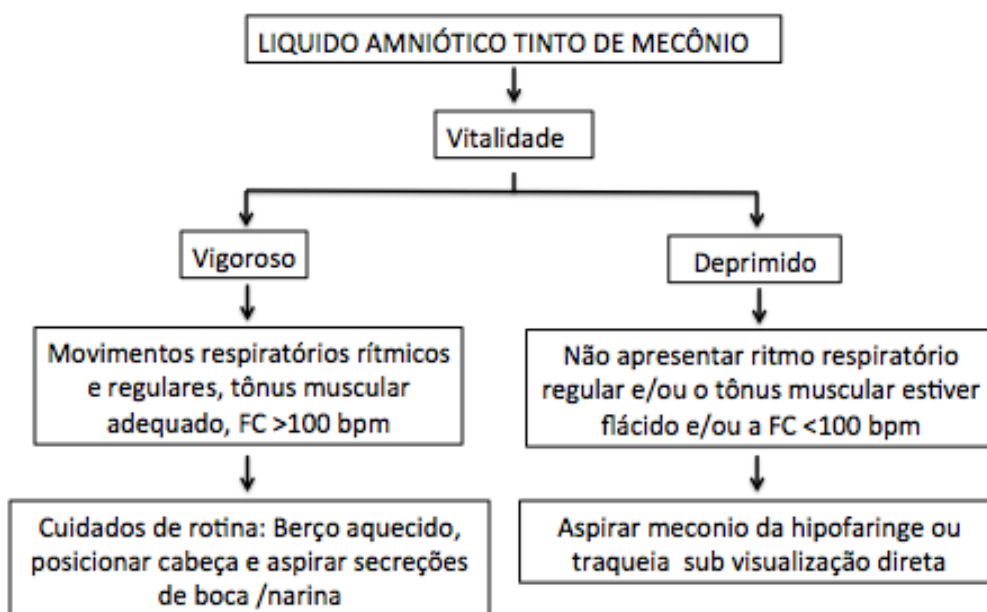
4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Taquipneia transitória do recém-nascido, Transição atrasada da circulação fetal, Sepsé/ Pneumonia , Hipertensão pulmonar persistente do recém nascido, Outras condições com edema pulmonar, pneumotórax, hipovolemia (29).

5 PREVENÇÃO INTRAUTERINA E MANEJO EM SALA DE PARTO

Intervenções pré-natais (30) como prevenção de hipóxia fetal, com monitorização de frequência cardíaca fetal (FCF) em gestantes com risco como gravidez pos termo, crescimento intrauterino restrito e pré-eclâmpsia e evitar nascimentos pos termo (> 41 semanas). A âmnio infusão consiste na infusão de líquido isotônico para diluição dos pequenos maciços de mecônio espesso e adicionalmente evitar a compressão do cordão umbilical durante o parto – embora tenha sido utilizada por bastante tempo, atualmente não é uma medida recomendada (31)

Figura 3: Manejo do RN em sala de parto diante da presença de líquido amniótico tinto de mecônio



Adaptado de Almeida MFB (32).

Deve-se salientar que em 2015 foram publicadas as novas diretrizes de reanimação cardio-pulmonar da American Heart Association, com nova recomendação sobre a atenção em sala de parto para o bebê com líquido amniótico meconial: se o bebê apresentar tônus muscular insatisfatório e esforços respiratórios inadequados, deve ser colocado em um berço aquecido e iniciada a VPP, se necessário. A intubação de rotina para aspiração traqueal

não é mais indicada, pois não há evidências suficientes que justifiquem essa recomendação. Inicia-se a intervenção adequada para ajudar na ventilação e na oxigenação, conforme indicado especificamente para cada bebê. A intervenção pode incluir intubação e aspiração, se a via aérea estiver obstruída. A revisão das evidências sugere que a ressuscitação siga os mesmos princípios para bebês com líquido meconial ou com líquido claro, ou seja, se forem observados tônus muscular insatisfatório e esforços respiratórios inadequados, os passos iniciais da ressuscitação (aquecer e manter a temperatura, posicionamento do bebês, aspiração de secreções na via aérea, se necessário, secagem e estimulação do bebê) devem ser realizados em berço aquecido. Inicia-se a VPP se o bebê não estiver respirando ou se a frequência cardíaca for inferior a 100/min, após a realização dos passos iniciais. Os especialistas deram mais valor a evitarem-se danos (ou seja, atrasos na aplicação de ventilação com bolsa-máscara, possíveis danos causados pelo procedimento) do que ao benefício incerto da intervenção com intubação traqueal de rotina e aspiração. Diante das novas recomendações, o programa de reanimação neonatal da Sociedade Brasileira de Pediatria está sendo reformulado (33).

6 TRATAMENTO

O tratamento da SAM objetiva prover oxigenação e ventilação adequada, vigiar pressão arterial e perfusão, correção de doenças metabólicas que consumam oxigênio, antibioticoterapia empírica, manuseio mínimo para não piorar a HPPRN em pacientes graves.

Oxigenioterapia: O objetivo de uma ventilação adequada é evitar hipoxemia, acidose e hipercapnia, que aumenta resistência vascular pulmonar contribuindo ao desenvolvimento de HPPRN. Inicialmente deve-se prover O_2 para conseguir uma Saturação de oxigênio de 99%, até que sejam realizadas provas diagnósticas; posteriormente, uma vez confirmado o diagnóstico, a PO_2 deve ser mantida entre 50 – 99 mmHg ($SatO_2 >90\%$) para garantir oxigênio aos tecidos e evitar altas concentrações que desencadeiem lesão pulmonar (30) .

Ventilação Assistida: Utilizada em pacientes que a troca gasosa não é efetiva ou adequada com a ventilação espontânea. A indicação principal é uma $PaCO_2 > 55$ mmHg ou Hipoxemia persistente $PaO_2 < 50$ mmHg). Ventilação de alta frequência é indicada em pacientes que não melhoram com ventilação convencional ou naqueles que apresentam pneumotórax (34).

Surfactante: devido a obstrução das vias aéreas pelo mecônio, a atividade do surfactante pode se ver diminuída. A administração de dose de 150 mg/kg – 6ml /Kg em pacientes graves com necessidade de $FIO_2 > 0.5$ melhora a oxigenação e reduz as complicações pulmonares (35). É sabido que o surfactante pulmonar protege os pulmões da inflamação através da modulação da peroxidação, da formação do óxido nítrico, PLA_2 , de metabólitos do ácido aracônico e de citocinas (36). Efeitos semelhantes podem ser observados com o surfactante exógeno, particularmente aqueles que contêm proteínas (37).

Oxido Nítrico: Vasodilatador pulmonar seletivo que melhora oxigenação em pacientes com HPPRN.

Antibioticoterapia: Devido aos diagnósticos diferenciais que se apresentam nesta doença é difícil descartar a presença da pneumonia bacteriana, pelo que se recomenda utilização de antibioticoterapia de amplo espectro com ampicilina Gentamicina.

Perspectivas futuras incluem o uso de outras terapêuticas cujo alvo são inflamação e dano oxidativo – inibidores da fosfodiesterase, medicamentos atuando no sistema renina-angiotensina-aldosterona, antioxidantes, inibidores da ciclooxigenase, antagonistas da endotelina, análogos da prostraciclina (38).

7 PROGNÓSTICO

Estudo multicêntrico nos EUA mostrou que 1.2% dos pacientes morriam, 8% necessitavam de UTI e os demais iam para casa via unidade não intensiva. Cerca de 5% dos sobreviventes precisavam de O₂ por mais de 28 dias de vida (39). Sequelas pulmonares são frequentes nos primeiros meses de vida e após, com sibilância (40). Outro estudo demonstrou que mesmo diante de casos de evolução mais leve, atraso grave de desenvolvimento foi detectado em 21% dos pacientes (41).

10. REVISÃO SOBRE A CORTICOTERAPIA:

A prescrição dos glucocorticoides (GC) na síndrome de aspiração meconial não é bem estabelecida. Sabe-se, porém, que a corticoterapia tem potente atividade anti-inflamatória, reduzindo a migração e ativação de neutrófilos, eosinófilos, polimorfonucleares e demais células endoteliais – epiteliais, levando à estabilidade da membrana celular ao diminuir a permeabilidade microvascular e, por conseguinte, redução da vasoconstrição pulmonar e fibrinogênese (42), justificando utilização na SAM.

Os GC apresentam dois mecanismos que potencializam sua ação anti-inflamatória. O primeiro é chamado “ação não genômica”, que se encarrega da rápida ação dos corticoides exercendo efeitos sobre a secreção hormonal, excitabilidade neuronal e ciclismo de íons em segundos ou minutos; isso serve como precursor do segundo mecanismo chamado “ação genômica”, (43) baseada na criação de um complexo entre o glucocorticoide e seu receptor no citoplasma da célula, permitindo a entrada até o núcleo para ação no DNA, bloqueando a transcrição de fatores nucleares, inibindo a expressão de citocinas próinflamatórias (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) e enzimas (fosfolipase A2, ciclo-oxigenase 2, óxido nítrico sintase), inibindo a hiperreatividade das vias aéreas (44).

Franz et al (45) estudou em 1975 hidrocortisona subcutânea após a instilação de mecônio na traqueia de coelhos e demonstrou melhora na histologia pulmonar e na taquipneia, mas sem significância estatística. Houve maior mortalidade, contudo, o que parece ser relacionado a infecção secundária. Dois anos depois, a medicação foi usada em neonatos após 5h de evolução do quadro respiratório, em dose muito baixa, sem efeitos significativos também (46).

Um estudo em dois grupos de filhotes de cachorro, com prednisolona endovenosa em dose fisiológica e em dose elevada, mostrou melhora na

histologia pulmonar no grupo de dose elevada porém aumento de mediadores de lesão oxidativa (47). Já o uso de metilprednisolona em leitões com 10 semanas de idade antes da instilação de mecônio demonstrou uma ação protetora da medicação, inibindo a sequencia de eventos que leva a hipertensão pulmonar e edema pulmonar (48).

Em um estudo com coelhos adultos, foi utilizada budesonida inalatória experimentalmente na via traqueal, precocemente, com melhora na troca gasosa, reduzindo as pressões ventilatórias, diminuindo o numero de neutrófilos, formação de edema e lesão pulmonar, levando a melhora progressiva da função respiratória, evitando assim às complicações próprias do SAM (49).

Faltam evidências robustas a respeito do uso do GC na síndrome de aspiração meconial em humanos. Uma metanálise (50) publicada na base de dados Cochrane em 2003, revisou ensaios clínicos randomizados e semi-randomizados com o objetivo de determinar se a terapia com corticoides diminuía morbidade e mortalidade em pacientes com SAM. Após identificar 3 estudos randomizados, incluiu para análise apenas dois ensaios, o de Wu e colaboradores (21), publicado em 1999, com 50 participantes, e o de Yeh e colaboradores (46), publicado em 1977, com 35 participantes. Foi demonstrado que em pacientes aos quais foram administrados corticoides não houve redução da mortalidade, houve aumento no tempo de oxigenioterapia em 30 horas e aumento no tempo de hospitalização em três dias, em comparação ao grupo controle. Assim, os autores determinaram que não existiam evidencias suficientes para avaliar os efeitos dos esteroides no tratamento do síndrome de aspiração meconial.

A administração de GC está sujeita a presença de muito efeitos adversos, os quais são raros em doses fisiológicas e mais comuns em tratamentos com doses altas e por longos períodos de tempo. Pode ocorrer supressão do eixo hipotálamo-hipofise-suprarenal, redução na secreção de corticotrofina, com redução da liberação de cortisol pelas supra-renais. Assim, essa supressão adrenal prolongada pode causar resposta inadequada ao estresse. Os efeitos

de longo prazo relacionados aos GC são hiperglicemia, hipocalcemia, dislipidemia, hipertensão, aumento da pressão intracranial, sangramento gastrointestinal, imunossupressão, osteoporose, miopatias, distúrbios neuropsiquiátricos. Assim, há maior interesse na realização de estudos com corticoides por períodos curtos de tempo (13).

Posteriormente surgem novos estudos que suportariam ou diminuiriam essa rejeição ao uso do corticoide na síndrome de aspiração neonatal. Em 2006 foi publicado um estudo prospectivo de intervenção sobre o uso de corticoides em neonatos que apresentaram síndrome de aspiração meconial durante um ano em Nova Delhi – Índia. Foram incluídos no estudo 51 pacientes a termo com peso > 2000g, divididos em 3 grupos (A-B-C), cada um com 17 pacientes. O grupo A recebeu nebulizações com SF, o grupo B recebeu nebulizações com SF e metilprednisolona EV e finalmente o grupo C recebeu budesonida. Dos 17 pacientes do grupo A, 3 faleceram e houve um aumento dos dias de internação em 32% e aumento das taxas de complicações como candidíase oral (50%), infecção (35%) e meningite (15%), em relação aos pacientes dos grupos B-C, demonstrando o benefício do uso de corticoterapia endovenosa ou inalatória, mas em momento precoce da doença (51).

Em 2007 a Universidade Hindu de Baranas na Índia, realizou um estudo aleatório controlado de 99 recém nascidos diagnosticados com síndrome de aspiração meconial durante 1 ano, divididos em três grupos, dos quais o grupo A com 33 pacientes não recebeu medicação, grupo B com 34 pacientes recebeu metilprednisolona sistêmica 0,5mg/kg/dia de 12/12 horas após 24 horas de vida durante 7 dias e o Grupo C com 32 pacientes recebeu budesonida inalatória 50 mg diluído em 2,5 ml de SF de 12/12 horas após 24 – 36 horas durante 7 dias. O objetivo do estudo era realizar um seguimento diário durante 2 semanas e posteriormente mensal durante 3 meses, com o fim de observar dias de internação hospitalar, necessidade de soro endovenoso, oxigenioterapia e melhora clínica/radiológica. Os resultados determinaram que os pacientes que receberam corticoterapia tanto sistêmica quanto inalatória diminuiriam o tempo de internação em 8 dias em relação com o grupo de controle (total 18 dias no grupo A), da mesma forma a media de necessidade

de soro endovenoso e oxigenioterapia foi menor num 33% em relação com o grupo de controle. Em quanto melhora radiológica a presença de hiperinsuflação e atelectasia foi 5 – 10 % menor no grupo que recebeu corticoterapia em relação com o grupo de controle (52).

Não foram encontrados outros estudos em RNs, ainda mais na fase crônica da doença.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Síndrome de aspiração meconial é uma patologia com relativa prevenção, de maior incidência nas unidades de terapia intensiva neonatal, causando disfunção respiratória e também insuficiência respiratória grave com necessidade de ventilação mecânica.

Sabe-se que o mais essencial é a adequada prevenção proporcionada pela equipe de ginecologia-obstetrícia, realizando monitorização do trabalho de parto e evitando partos pós termo. A resposta inflamatória mediada pelas citocinas e um consequente dano pulmonar, apoiaria, baseado em fisiopatologia, o uso de outros tipos de terapia além do manejo de suporte e tratamento de potencial hipertensão pulmonar.

A terapia alternativa proposta foi o corticoide, o qual previne e diminui a resposta inflamatória, mesmo no início do quadro ou em casos de suspeita de falha terapêutica (dano pulmonar). Muitas questões permanecem pendentes: qual seria a preparação de GC sintética disponível com maior eficácia e menos efeitos adversos? Qual a melhor via de administração da medicação? Quais as melhores doses e intervalos a serem prescritos? Quando administrar? Usar dose única ou doses repetidas? Seria possível combinar os GC com outros medicamentos maximizando seus efeitos favoráveis?

A pergunta principal seria: porque não existem protocolos e temos poucos trabalhos que apoiem esta teoria? Devido ao risco aumentado do uso de corticoide pelos efeitos adversos e taxa de complicações já bem descritos na prematuridade, se evita, muitas vezes, o uso desta terapia adicional.

Nossa ideia com este relato de caso não é incentivar o uso de glucocorticoides como parte do tratamento inicial ou tardio da síndrome de aspiração meconial; contudo, avaliando retrospectivamente como as terapias convencionais não melhoraram a taquipneia, foi determinante o conhecimento da fisiopatologia como fator principal para defender este tratamento, obtendo assim adequados resultados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Vidyasagar D, Yeh TF, Harris MD, Pildes RS. Assisted ventilation in infants with meconium aspiration syndrome. *Pediatrics* 1975; 56(2): 208–213
2. Shrinivasan HB, Vidyasagar D. Meconium aspiration syndrome: current concepts and management. *Compr Ther* 1999; 25(2): 82–89
3. Tyler DC, Murphy J, Cheney FW. Mechanical and chemical damage to lung tissue caused by meconium aspiration. *Pediatrics* 1978; 62: 454–459
4. Vain NE, Szyld EG, Prudent LM, Wiswell TE, Aguilar AM, Vivas NI: Oropharyngeal and nasopharyngeal suctioning of meconium-stained neonates before delivery of their shoulders: multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:597–602
5. John P. Cloherty, Eric C. Eichenwald, Ann R. Stark *Manual de Neonatología – Sexta edição.*
6. Cleary GM, Wiswell TE. Meconium stained amniotic fluid and the MAS: an update. *Ped Clin North Am* 1998; 45(3): 511–525
7. Whitfield JM, Charsha DS, Chiruvolu A. Prevention of meconium aspiration syndrome: an update and the Baylor experience. *Proc (Baylor Univ Med Cent)*. 2009;22(2):128
8. Balchin I, Whittaker JC, Lamont RF, Steer PJ. Maternal and fetal characteristics associated with meconium-stained amniotic fluid.. *Obstet Gynecol*. 2011;117(4):828
9. Yoder BA, Kirsch EA, Barth WH, Gordon MC. Changing obstetric practices associated with decreasing incidence of meconium aspiration syndrome.. *Obstet Gynecol*. 2002;99(5 Pt 1):731
10. Garcia-Prats JA. Clinical features and diagnosis of meconium aspiration syndrome. *UpToDate* 2013 (updated Oct 03, 2013).In: <http://www.uptodate.com>, acessado em maio 2015
11. Lindenskov PH, Castellheim A, Saugstad OD, Mollnes TE. Meconium Aspiration Syndrome: Possible Pathophysiological Mechanisms and Future Potential Therapies. *Neonatology* 2015; 107 (3): 225-30.

12. Vidyasagar D, Zagariya A. Studies of meconium-induced lung injury: inflammatory cytokine expression and apoptosis. *J Perinatol* 2008; 28 (3): S102-7.
13. Mokra D, Mokry J. Glucocorticoids in the treatment of neonatal meconium aspiration syndrome. *Eur J Pediatr* 2011; 170 (12): 1495-505.
14. de Beaufort AJ, Bakker AC, van Tol MJD, Poorthuis BJ, Schrama AJ, Berger HM. Meconium is a source of pro-inflammatory substances and can induce cytokine production in cultured A549 epithelial cells. *Pediatric Research* 2003; 54, 491–495
15. Soukka HR, Ahotupa M, Ruutu M, Kääpä PO. Meconium stimulates neutrophil oxidative burst. *American Journal of Perinatology* 2002; 19, 279–284
16. Craig S, Lopez A, Hoskin D, Markham F. Meconium inhibits phagocytosis and stimulates respiratory burst in alveolar macrophages. *Pediatric Research* 2005; 57, 813–818.
17. Zagariya, A., Bhat, R., Navale, S., Chari, G., Vidyasagar, D., 2006. Inhibition of meconium-induced cytokine expression and cell apoptosis by pretreatment with captopril. *Pediatrics* 117, 1722–1727.
18. Aaltonen, M., Soukka, H., Halkola, L., Jalonen, J., Holopainen, I.E., Kääpä, P.O., 2005. Meconium aspiration induces oxidative injury in the hippocampus of newborn piglets. *Early Human Development* 81, 439–447
19. Holopainen, R., Aho, H., Laine, J., Peuravuori, H., Soukka, H., Kääpä, P., 1999. Human meconium has high phospholipase A2 activity and induces cellular injury and apoptosis in piglet lungs. *Pediatric Research* 46, 626–632
20. Soukka, H., Viinika, L., Kääpä, P., 1998. Involvement of thromboxane A2 and prostacyclin in the early pulmonary hypertension after porcine meconium aspiration. *Pediatric Research* 44, 838–842.
21. Wu, J.M., Yeh, T.F., Wang, J.Y., Lin, Y.J., Hsieh, W.S., Lin, C.H., 1999. The role of pulmonary inflammation in the development of pulmonary hypertension in newborn with meconium aspiration syndrome (MAS). *Pediatric Pulmonology (Suppl. (18))*, 205–208

22. Berdeli, A., Akisu, M., Dagci, T., Akisu, C., Yalaz, M., Kultursay, N., 2004. Meconium enhances platelet-activating factor and tumor necrosis factor production by rat alveolar macrophages. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 71, 227–232
23. Kytola, J., Kääpä, P., Uotila, P., 2003. Meconium aspiration stimulates cyclooxygenase-2 and nitric oxide synthase-2 expression in rat lungs. *Pediatric Research* 53, 731–736.
24. Khan, A.M., Lally, K.P., Elidemir, O., Colasurdo, G.N., 2002. Meconium enhances the release of nitric oxide in human airway epithelial cells. *Biology of the Neonate* 81, 99–104
25. Kuo, C.Y., Chen, J.Y., 1999. Effects of meconium aspiration on plasma endothelin-1 level and pulmonary hemodynamics in a piglet model. *Biology of the Neonate* 76, 228–234
26. Mokry, J., Mokra, D., Antosova, M., Bulikova, J., Calkovska, A., Nosalova, G., 2006. Dexamethasone alleviates meconium-induced airway hyperresponsiveness and lung inflammation in rabbits. *Pediatric Pulmonology* 41, 55–60.
27. BROWN CA, DESMOND MM, LINDLEY JE, MOORE J. Meconium staining of newborn infants.. *J Pediatr.* 1956;49(5):540
28. van Ierland Y, de Boer M, de Beaufort AJ. Meconium-stained amniotic fluid: discharge vigorous newborns.. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95(1):F69
29. Wiswell TE, Gannon CM, 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 Pt 1):1
30. Garcia-Prats JA. Prevention and management of meconium aspiration syndrome. *UpToDate* 2015 (updated May 27, 2015)In: <http://www.uptodate.com>
31. Hofmeyr GJ, Xu H, Eke AC. Amnioinfusion for meconium-stained liquor in labour.. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD000014.

32. Almeida MFB e Guinsburg R. Reanimação neonatal em sala de parto: documento científico do programa de reanimação neonatal da sociedade brasileira de pediatria 1º de abril de 2013
33. Part 13: Neonatal Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, Perlman JM, Simon WM, Weiner GM, Zaichkin JG. *Circulation*. 2015;132:S543-S560
34. Ramadan G, Paul N, Morton M, Peacock JL, Greenough A. Outcome of ventilated infants born at term without major congenital abnormalities. *Eur J Pediatr* 2012; 171 (2): 331-6.
35. Findlay RD, Taeusch HW, Walther FJ. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome. *Pediatrics*. 1996;97(1):48
36. Wright, J.R., 2003. Pulmonary surfactant: a front line of lung host defense. *Journal of Clinical Investigation* 111, 1453–1455
37. Mittal, N., Sanyal, S.N., 2009. Exogenous surfactant suppresses inflammation in experimental endotoxin-induced lung injury. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology* 28, 341–349
38. Mokra D, Mokry J, Tonhajzerova I. Anti-inflammatory treatment of meconium aspiration syndrome: Benefits and risks. *Respir Physiol Neurobiol* 2013; 187 (1): 52-7
39. Singh BS, Clark RH, Powers RJ, Spitzer AR. Meconium aspiration syndrome remains a significant problem in the NICU: outcomes and treatment patterns in term neonates admitted for intensive care during a ten-year period. *J Perinatol*. 2009;29(7):497.
40. Yuksel B, Greenough A, Gamsu HR. Neonatal meconium aspiration syndrome and respiratory morbidity during infancy.. *Pediatr Pulmonol*. 1993;16(6):358
41. Beligere N, Rao R. Neurodevelopmental outcome of infants with meconium aspiration syndrome: report of a study and literature review. *Journal of Perinatology* (2008) 28, S93–S101
42. Newton R. Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important? *Thorax* 2000; 55: 603-13.

43. Falkenstein E, Tillmann HC, Christ M, Feuring M, Wehling M. Multiple actions of steroid hormones - a focus on rapid, nongenomic effects. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 513-56
44. Stellato C. Post-transcriptional and nongenomic effects of glucocorticoids. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1:255-63.
45. Frantz ID, Wang NS, Thach BT. Experimental meconium aspiration: effect of glucocorticoid treatment. *Journal of Pediatrics* 1975;86:438–41.
46. Yeh TF, Srinivasan G, Harris V, Pildes RS. Hydrocortisone therapy in meconium aspiration syndrome: A controlled study. *Journal of Pediatrics* 1977;90:140–143.
47. Kirimi E, Tuncer O, Kosem M, Ceylan E, Tas A, Tasal I, Balahoroglu R, Caksen H. The effects of prednisolone and serum malondialdehyde levels in puppies with experimentally induced meconium aspiration syndrome. *J Int Med Res* 2003; 31: 113-22
48. Soukka H, Halkola L, Aho H, Rautanen M, Kero P, Kääpä P(1997) Methylprednisolone attenuates the pulmonary hypertensive response in porcine meconium aspiration. *Pediatr Res* 42:145–150
49. Mokra D, Mokry J, Drgova A, Petraskova M, Bulikova J, Calkovska A. Intratracheally administered corticosteroids improve lung function in meconium-instilled rabbits. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58 Suppl 5: 389-98
50. Ward M, Sinn J. Steroid therapy for meconium aspiration syndrome in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD003485.
51. Tripathi S, Saili A. The Effect of Steroids on the Clinical Course and Outcome of Neonates with Meconium Aspiration Syndrome. *J Trop Pediatr* 2007; 53(1): 8-12.
52. Sriparna Basu, Ashok Kumar, B. D. Bhatia, a K. Satya, and T. B. Singhb: Role of Steroids on the Clinical Course and Outcome of Meconium Aspiration Syndrome—A Randomized Controlled Trial. *Journal of Tropical Pediatrics* Vol. 53, No. 5