



EDITORIAL

## Administering surfactant without intubation – what does the laryngeal mask offer us? ☆,☆☆



## Administração de surfactante sem intubação – o que a máscara laríngea nos oferece?

Peter A. Dargaville<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Royal Hobart Hospital, Department of Paediatrics, Hobart, Austrália

<sup>b</sup> University of Tasmania, Menzies Institute for Medical Research, Hobart, Austrália

Em nosso manejo de neonatos prematuros que necessitam de apoio respiratório, atualmente lutamos contra prioridades concorrentes. Evitar intubação no início da vida (exceto em casos de reanimação avançada) parece ser uma proposta sensível, tanto em neonatos  $\leq 29$  semanas de gestação<sup>1</sup> quanto certamente naqueles acima de 29 semanas. Por outro lado, evitar intubação significa abandonar a conduta habitual de administração de surfactante, o medicamento em si, que, ao longo dos anos, tem sido nosso cobertor de segurança ao lidar com a síndrome do desconforto respiratório (SDR). A combinação de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) com a administração seletiva de surfactante em um pacote de cuidados minimamente invasivos representa uma grande promessa para neonatos prematuros de todas as gestações,<sup>2,3</sup> evita armadilhas na ventilação mecânica, independentemente de quão bem aplicada.

Resumidamente, é necessária uma abordagem em que possamos reconhecer, em estágio inicial, os neonatos submetidos ao CPAP que têm SDR significativa e administrar seletivamente surfactante nos neonatos sem recorrer

a intubação. Porém, atualmente, o caminho para esse objetivo é cercado por confusão e incerteza. Ainda não está claro quais neonatos devem ser selecionados e o que considerar. Qual combinação de nível de pressão CPAP, FiO<sub>2</sub> e idade e para quais gestações? Ele ajudará no exame de raios X<sup>4</sup> ou na feitura de um ensaio funcional do surfactante?<sup>5</sup> Tomada a decisão de uso do surfactante, os métodos de administração têm se multiplicado, um testemunho da ingenuidade dos neonatologistas no desenvolvimento de novas técnicas, e, juntamente com eles, novos acrônimos.<sup>6</sup> Porém, várias perguntas importantes ainda precisam ser respondidas: deve-se optar por instilação, ou aerossolização, de surfactante em bólus, aparentemente o método menos invasivo, porém ainda não amplamente disponível na clínica?<sup>7</sup> Reconhecendo a disponibilidade clínica da administração em bólus, como ele deve ser administrado? Intratraqueal por meio de um cateter fino inserido sob visão direta ou supra-glótico por meio de uma máscara laríngea (ML) ou deposição faríngea? Deve-se usar analgesia ou evitar?

Um estudo nesta edição do *Jornal de Pediatria* examina como a instilação de surfactante por ML pode ser comparada à administração após intubação em neonatos prematuros a 28-35 semanas de gestação.<sup>8</sup> Em um ensaio clínico controlado e randomizado (ECCR) com um único centro, neonatos com SDR submetidos ao CPAP e atendendo aos critérios de tratamento (com base na sintomatologia respiratória e necessidade de oxigênio) foram randomizados para receber surfactante por ML ou tubo endotraqueal (TE). Aqueles no grupo de TE foram pré-medicados com remifentanil e midazolam e a extubação ocorreu em um

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.02.001>

☆ Como citar este artigo: Dargaville PA. Administering surfactant without intubation – what does the laryngeal mask offer us? J Pediatr (Rio J). 2017;93:313–6.

☆☆ Ver artigo de Barbosa et al. nas páginas 343–50.

E-mail: [peter.dargaville@dhs.tas.gov.au](mailto:peter.dargaville@dhs.tas.gov.au)

momento não especificado (porém algumas horas) após a administração do surfactante. Uma nova dose de surfactante foi administrada de acordo com os critérios especificados. O resultado primário foi a proporção de neonatos em quem a  $FiO_2$  foi  $\leq 0,30$  três horas após intervenção, avaliado independentemente de se intubado ou submetido ao CPAP. Esse resultado primário foi atingido por 20 dos 26 neonatos no grupo de ML (77%) e 17 dos 22 no grupo de TE (77%), e o ensaio ficou aquém dos 30 neonatos calculados por grupo, em virtude da equivalência nesse resultado na análise intermediária. Uma nova dose do surfactante foi necessária em 23% e 18% dos grupos de ML e TE, respectivamente. Apenas cerca de metade do grupo de ML por fim não necessitou intubação e o momento da ventilação mecânica foi mais longo nos neonatos desse grupo do que nos do grupo de TE. O estudo não conseguiu detectar uma diferença em outros resultados intra-hospitalares.

O estudo de Barbosa et al. tem os pontos fortes de um estudo controlado randomizado, um bom assunto de pesquisa e uma aplicação de critérios de falha e nova dose para ajudar os médicos a agir de forma imparcial, devido à falta de indivíduos cegos. A fragilidade do estudo inclui o pequeno tamanho da amostra e a comparação de indicadores fisiológicos (por exemplo,  $FiO_2$  e escore de Silverman-Anderson) que têm diferentes significados em neonatos submetidos a ventilação e não submetidos a ventilação. Adicionalmente, a estimativa da administração de surfactante no pulmão (volume administrado – volume de fluido gástrico aspirado) tem valor questionável e não parece ter sido validado. A medida assume que qualquer fluido gástrico aspirado é um surfactante não diluído e que todo surfactante depositado no estômago será aspirado. Nenhuma das suposições é provável, isso torna a medida muito imprecisa para dar uma resposta confiável à questão de quanto surfactante foi de fato administrado no pulmão.

O relato de Barbosa et al. acrescenta fatos a um conjunto de evidências sobre a administração de surfactante por ML que surgiu no ano passado. É um dos últimos dois ECCRs que compararam a administração por ML com terapia com surfactante após intubação.<sup>8,9</sup> O outro foi ostensivamente uma comparação de surfactante por ML com a abordagem intubação-surfactante-extubação (Insure), exceto que a pré-medicação narcótica usada no grupo Insure levou a dificuldades na extubação e pré-determinou que mais neonatos nesse grupo atingiram o resultado primário (necessidade de ventilação mecânica ou naloxona com 1 h).<sup>9</sup> Em alguns outros aspectos, os achados foram similares nesses dois ensaios, inclusive a observação de uma alta taxa de nova dose de surfactante após administração por ML (38% nos dois estudos combinados). Pode-se esperar um número de cerca de 20% em neonatos de gestação  $\geq 28$  semanas, com administração por TE ou por cateter fino.<sup>10</sup>

Dois outros ECCRs compararam a administração de surfactante por ML com a continuidade do CPAP em neonatos  $\geq 28$  semanas,<sup>11,12</sup> e, em um caso, os resultados foram relatados apenas de forma abstrata.<sup>12</sup> O modelo desses dois estudos foi semelhante a outros que avaliaram métodos menos invasivos de administração de surfactante,<sup>13,14</sup> o limiar de participação  $FiO_2$  foi acima de 0,30 e o grupo de controle continuou CPAP sem terapia com surfactante. Ambos os estudos concluíram que o surfactante parece ser administrado com sucesso por ML, após o qual, no estudo

recente de Roberts et al., houve uma redução na necessidade de intubação pós-intervenção.<sup>12</sup>

Então, por quais critérios devemos avaliar os méritos relativos da administração por ML, juntamente com outros novos métodos de administração de surfactante no indivíduo não intubado? Sugerimos as seguintes medidas: familiaridade (com a técnica pelo operador), aplicabilidade (do método na população-alvo), tolerabilidade (o perfil dos efeitos não desejados) e capacidade (da técnica de administração do surfactante no pulmão e de aprimorar sua distribuição).

Com a rubrica acima, a administração de surfactante por máscara laríngea tem um *scorecard* misto. Enquanto a ML é cada vez mais divulgada como uma ferramenta para facilitar a reanimação,<sup>15,16</sup> muitos neonatologistas e estagiários neonatais têm pouca ou nenhuma familiaridade com o dispositivo ou sua técnica de inserção. Aprender o essencial pode ser apenas uma questão de treinamento, mas, como na maior parte dos procedimentos neonatais, o pleno domínio da colocação da máscara laríngea inevitavelmente exigirá algumas experiências boas e ruins. A esse respeito, a administração de surfactante por ML atualmente é superada por cateterismo traqueal, porque a laringoscopia direta é conhecida por qualquer instrumentalista neonatal e a inserção de um cateter fino pelas pregas vocais não é diferente da inserção de um tubo endotraqueal.

A medida de aplicabilidade encontra a administração de surfactante por ML em uma posição difícil, pois, a partir de agora, o método não pode ser usado de forma realista em neonatos  $< 28$  semanas e 1,2 kg, o que representa uma boa proporção (pelo menos um terço) de todos os neonatos prematuros destinados a necessitar de surfactante no início da vida, submetidos a CPAP.<sup>17</sup> Então, se a ML deve ser usada na administração de surfactante em neonatos acima de 1,2 kg, será necessário outro método para neonatos menores e a competência processual precisará ser mantida para as duas técnicas. Por outro lado, a colocação da ML pode ser mais fácil em neonatos acordados que respiram espontaneamente com mais de 1,2 kg que a laringoscopia direta e o tom da musculatura faríngea é problemático para instrumentistas acostumados a usar pré-medicação, inclusive relaxantes musculares para intubação não emergencial em neonatos mais velhos.<sup>18</sup> Essa premissa ainda não foi testada diretamente com relação à comparação entre a colocação da ML e inserção de um cateter fino; essa comparação será importante na escolha de um método de administração de surfactante menos invasivo adequado a esse grupo de pacientes.

A maior promessa é em relação à tolerabilidade da colocação da ML para instilação de surfactante, envolve possivelmente menos pressão direta sobre a parede hipofaríngea anterior e menos trauma na mucosa do que durante a laringoscopia padrão. Essa forma de instrumentação para administração de surfactante pode, assim, ser aplicada com um número menor de efeitos colaterais e sem a necessidade de sedação. De fato, as taxas relatadas de bradicardia reflexa nos estudos sobre a ML (0-7)<sup>9,19,20</sup> parecem ser menores que o observado com cateterismo traqueal (6-35%),<sup>10,13,21</sup> apesar de a incidência de hipóxia não diferir claramente. Novamente, a frequência relativa dos efeitos indesejados somente

será adequadamente avaliada pela comparação direta dos métodos.

A medida final a ser aplicada é se a ML consegue administrar e distribuir efetivamente o surfactante exógeno. Além das informações finais sobre a administração fracionada de uma dose de surfactante no pulmão, pode-se dizer que a administração por ML provavelmente será superior à aerossolização a esse respeito, considerando que, na maior parte dos estudos, a última técnica resulta em < 10% de deposição pulmonar do surfactante administrado.<sup>7</sup> A deposição faríngea, seja superior ou simples, é desconhecida. Assumindo a colocação correta do cateter, o cateterismo traqueal garante a administração do surfactante na traqueia na primeira passagem, porém certamente não impede o refluxo para a faringe, conforme observado em até 30% dos casos<sup>10</sup> e visto em alguns estudos sobre ML. O destino final desse surfactante resultante de refluxo é indeterminado, porém pelo menos parte dele entrará novamente na traqueia em outras inalações espontâneas.

A capacidade também abrange a distribuição do surfactante no pulmão e, aqui, a administração por ML possivelmente não existe, de novo, pois, com a ML, a ventilação com pressão positiva (VPP) é necessária para dispersar o surfactante do recipiente da ML para o pulmão. Há cada vez mais comprovações que sugerem que a distribuição pulmonar e/ou incorporação tecidual de surfactante exógeno é melhor quando por respiração espontânea, em vez de aplicação de VPP. Os ensaios clínicos que comparam a administração de doses equivalentes de surfactante administrado por cateterismo traqueal (sem VPP) ou intubação (com VPP) observaram benefícios da primeira abordagem.<sup>22</sup> Além da falta de outra explicação, o argumento de que esses benefícios devem-se à melhor distribuição do surfactante é fortalecido pelo achado de um aumento mais homogêneo na aeração quando o surfactante é administrado por respiração espontânea,<sup>23</sup> em comparação com a VPP. São poucos os estudos experimentais nos quais a distribuição de surfactante foi medida diretamente em respiração espontânea e os resultados até agora são contraditórios. Um estudo em coelhos prematuros constatou melhor incorporação tecidual de surfactante com respiração espontânea,<sup>24</sup> ao passo que outro estudo, em cordeiros prematuros (n=4 por grupo), constatou que a distribuição de surfactante foi um pouco pior, com maior deposição de surfactante no lobo superior direito do que com administração por TE.<sup>25</sup> A valorização de que um esforço respiratório do neonato pode promover melhor distribuição do surfactante é algo inesperado com que não necessariamente contamos nessa nova área de pesquisa de surfactante. Deve-se agora prosseguir na máxima extensão, com estudos experimentais bem conduzidos que forneçam clareza com relação ao mecanismo e à extensão de qualquer benefício da respiração espontânea que auxilie na distribuição do surfactante.

Resumidamente, a colocação de uma ML possivelmente nos propicia a oportunidade de administrar surfactante exógeno em neonatos prematuros acima de 1,2 kg (alguns dos quais podem não tolerar a laringoscopia direta), que, com a ajuda da VPP, provavelmente entra no pulmão em grande proporção, porém pode se espalhar menos do que em condições de respiração espontânea. Ainda precisamos saber se a técnica pode se tornar amplamente aplicável, quanto do surfactante de fato atinge o pulmão e se, em

estudos maiores, essa abordagem é superior à continuidade do CPAP, ou formas opcionais de administração do surfactante, inclusive cateterismo traqueal. Apenas quando essas lacunas no conhecimento forem preenchidas, entenderemos completamente o que a ML oferece com relação à terapia com surfactante em neonatos prematuros.

## Conflitos de interesse

O autor é o principal investigador do ensaio Optimist-A, que investiga a administração de surfactante por cateterismo traqueal em neonatos prematuros submetidos a pressão positiva contínua nas vias aéreas. Para este estudo, ele recebeu apoio da Fundação de Pesquisa do Hospital Royal Hobart, do Conselho Nacional de Saúde e Pesquisa Médica da Austrália e da Chiesi Farmaceutici.

## Referências

- Schmölzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung PY. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5980.
- Soll RF. Current trials in the treatment of respiratory failure in preterm infants. *Neonatology*. 2009;95:368–72.
- Blennow M, Bohlin K. Surfactant and noninvasive ventilation. *Neonatology*. 2015;107:330–6.
- Tagliaferro T, Bateman D, Ruzal-Shapiro C, Polin RA. Early radiologic evidence of severe respiratory distress syndrome as a predictor of nasal continuous positive airway pressure failure in extremely low birth weight newborns. *J Perinatol*. 2015;35:99–103.
- Fiori HH, Fritscher CC, Fiori RM. Selective surfactant prophylaxis in preterm infants born at < or =31 weeks' gestation using the stable microbubble test in gastric aspirates. *J Perinat Med*. 2006;34:66–70.
- Dargaville PA. Innovation in surfactant therapy I: surfactant lavage and surfactant administration by fluid bolus using minimally invasive techniques. *Neonatology*. 2012;101:326–36.
- Pillow JJ, Minocchieri S. Innovation in surfactant therapy II: surfactant administration by aerosolization. *Neonatology*. 2012;101:337–44.
- Barbosa RF, Simões e Silva AC, Silva YP. A randomized controlled trial of laryngeal mask airway for surfactant administration in neonates. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93:343–50.
- Pinheiro JM, Santana-Rivas Q, Pezzano C. Randomized trial of laryngeal mask airway versus endotracheal intubation for surfactant delivery. *J Perinatol*. 2016;36:196–201.
- Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG, Kuschel CA, Kamlin CO, Carlin JB, et al. Minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants on continuous positive airway pressure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98:F122–6.
- Attridge JT, Stewart C, Stukenborg GJ, Kattwinkel J. Administration of rescue surfactant by laryngeal mask airway: lessons from a pilot trial. *Am J Perinatol*. 2013;30:201–6.
- Roberts KD, Finer NN, Rudser KD, Brown R, Lampland AL, Leone JA, et al. Laryngeal mask airway for surfactant administration in neonates. *PAS Abstracts*. 2016:4470.2.
- Göpel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C, et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2011;378:1627–34.
- Dargaville PA, Kamlin CO, De Paoli AG, Carlin JB, Orsini F, Soll RF, et al. The OPTIMIST-A trial: evaluation of minimally-invasive

- surfactant therapy in preterm infants 25-28 weeks gestation. *BMC Pediatr.* 2014;14:213.
15. Schmölder GM, Agarwal M, Kamlin CO, Davis PG. Supraglottic airway devices during neonatal resuscitation: an historical perspective, systematic review and meta-analysis of available clinical trials. *Resuscitation.* 2013;84:722–30.
  16. Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, Perlman JM, et al. Part 13: Neonatal Resuscitation: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation.* 2015;132:S543–60.
  17. Dargaville PA, Gerber A, Johansson S, De Paoli AG, Kamlin CO, Orsini F, et al. Incidence and outcome of CPAP failure in preterm infants. *Pediatrics.* 2016;138, pii:e20153985.
  18. Roberts KD, Leone TA, Edwards WH, Rich WD, Finer NN. Premedication for nonemergent neonatal intubations: a randomized, controlled trial comparing atropine and fentanyl to atropine, fentanyl, and mivacurium. *Pediatrics.* 2006;118:1583–91.
  19. Trevisanuto D, Grazzina N, Ferrarese P, Micaglio M, Verghese C, Zanardo V. Laryngeal mask airway used as a delivery conduit for the administration of surfactant to preterm infants with respiratory distress syndrome. *Biol Neonate.* 2005;87: 217–20.
  20. Wanous AA, Wey A, Rudser KD, Roberts KD. Feasibility of laryngeal mask airway device placement in neonates. *Neonatology.* 2016;111:222–7.
  21. Kribs A, Roll C, Göpel W, Wieg C, Groneck P, Laux R, et al. Nonintubated surfactant application vs. conventional therapy in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2015;169:723–30.
  22. Kribs A. Minimally invasive surfactant therapy and noninvasive respiratory support. *Clin Perinatol.* 2016;43:755–71.
  23. van der Burg PS, de Jongh FH, Miedema M, Frerichs I, van Kaam AH. Effect of minimally invasive surfactant therapy on lung volume and ventilation in preterm infants. *J Pediatr.* 2016;170:67–72.
  24. Bohlin K, Bouhafs RK, Jarstrand C, Curstedt T, Blennow M, Robertson B. Spontaneous breathing or mechanical ventilation alters lung compliance and tissue association of exogenous surfactant in preterm newborn rabbits. *Pediatr Res.* 2005;57:624–30.
  25. Niemarkt HJ, Kuypers E, Jellema R, Ophelders D, Hütten M, Nikiforou M, et al. Effects of less-invasive surfactant administration on oxygenation, pulmonary surfactant distribution, and lung compliance in spontaneously breathing preterm lambs. *Pediatr Res.* 2014;76:166–70.