

A síndrome de aspiração de mecônio: prevenção e tratamento

Joana Ferreira Torres

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Doutora Cristiana Mafalda Mendes Carvalho
Co-orientador: Doutor Ricardo Jorge Barros Costa

fevereiro de 2025

Declaração de Integridade

Eu, Joana Ferreira Torres, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 44391 de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 28/2/25

Joana Ferreira Torres

(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente
assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)

Dedicatória

Ao meu pai, espero que esta conquista te deixe orgulhoso e que saibas que ela apenas foi possível devido a tudo aquilo que me ensinaste.

Agradecimentos

À minha orientadora, Doutora Cristiana Carvalho, e ao meu co-orientador, Doutor Ricardo Costa, por terem aceitado fazer parte da minha dissertação e por todos os conselhos e disponibilidade.

À minha mãe e ao meu irmão pelo apoio incondicional ao longo deste caminho e por mesmo por vezes estando longe fisicamente estarem sempre ao meu lado quando necessário.

À minha família e amigos por todos os momentos de alegria, suporte e de crescimento que vivemos juntos.

À Covilhã por todas as memórias que me proporcionou ao longo destes 6 anos e pelas pessoas tão especiais que me permitiu conhecer.

Resumo

A síndrome de aspiração meconial (SAM) é uma condição respiratória que ocorre quando o recém-nascido aspira mecônio misturado com líquido amniótico antes ou durante o parto. Essa aspiração pode causar obstrução das vias aéreas, inflamação pulmonar e dificuldade respiratória grave.

A SAM associa-se a uma importante morbimortalidade fetal a nível mundial sendo, por isso, essencial a sua prevenção e tratamento atempados. Vários estudos têm sido realizados com o objetivo de compreender quais as técnicas e os fármacos que poderiam ser utilizadas com esse intuito.

Esta monografia pretende realizar uma revisão dos estudos publicados e de outra literatura existente sobre o tema, com o objetivo de explanar quais as técnicas abandonadas, quais as que atualmente se recomendam e quais as que, apesar de ainda não serem aconselhadas, se encontram em estudo. Deste modo, foi realizada uma pesquisa de artigos nas plataformas PubMed e Google Scholar e foram compilados dados disponibilizados pela Direção Geral de Saúde, pela Sociedade Portuguesa de Neonatologia e pela plataforma DynaMed.

A SAM está associada a vários factores de risco já identificados, e que poderão ser modificáveis quando detectados atempadamente no decurso da gravidez e na monitorização fetal periparto.

A utilização de técnicas com intuito preventivo tem sofrido modificações nos últimos anos, tendo deixado de ser recomendada por se ter demonstrado ineficaz ou com pouco valor para o outcome do RN.

A patofisiologia da SAM é complexa e envolve uma série de eventos que resultam em comprometimento respiratório neonatal. Assim a descoberta de terapias dirigidas para esta síndrome ainda se encontra numa fase embrionária, e em estudos em animais. Deste modo, atualmente apenas estão recomendadas e acessíveis à prática clínica as terapias de suporte ventilatório, que deverão ser iniciadas o mais precocemente possível, o óxido nítrico e o surfactante.

Foram ainda avaliados os papéis de terapêutica adjuvante como a antibioterapia ou a corticoterapia, contudo não foi identificada, com evidência estatística, vantagem no seu uso disseminado no tratamento da sintomatologia associada à SAM.

Concluindo, são necessários mais estudos clínicos randomizados que comprovem a eficácia de algumas das técnicas mencionadas e devem ser elaboradas recomendações claras e atualizadas sobre a abordagem dos recém nascidos com SAM ou com fatores de risco associados à mesma.

Palavras-chave

Síndrome de aspiração de mecônio; Líquido amniótico meconial; tratamento; prevenção; amnioinfusão; sucção endotraqueal; esteróides; oxigenação por membrana extra-corpórea; surfactante; monitorização fetal intraparto.

Abstract

Meconium aspiration syndrome (SAM) is a respiratory condition that occurs when the newborn aspirates meconium-stained amniotic fluid before or during birth. This aspiration can cause airway obstruction, lung inflammation and severe breathing difficulties.

SAM is associated with significant fetal morbimortality worldwide and, therefore, its timely prevention and treatment is essential. Several studies have been conducted with the goal of understanding which techniques and drugs could be used for this purpose.

This monography intends to make a revision of the studies and other literature published on this topic, with the aim of explaining which techniques were abandoned, which are currently recommended and which, although not yet recommended, are being studied. In this way, a search for articles was carried out on the PubMed and Google Scholar platforms and information made available by Direção Geral de Saúde, Sociedade Portuguesa de Neonatologia and DynaMed were compiled.

SAM is associated with many already identified risk factors, which may be modifiable when detected early during pregnancy and the peripartum fetal monitoring.

The utilization of techniques for preventive purposes has undergone changes in the last years, having ceased to be recommended as they have proven to be ineffective and of little value for the newborn's outcome.

The pathophysiology of SAM is complex and involves a series of events that result in neonatal respiratory compromise. Therefore, the discovery of targeted therapies for this syndrome is still in an embryonic stage, and in animal studies. So, currently only ventilatory support therapies, which should be started as early as possible, nitric oxide and surfactant are recommended and accessible to clinical practice.

The roles of adjuvant therapies such as antibiotic therapy and corticosteroid therapy were also evaluated, however no advantage was identified, with statistical evidence, in their widespread use in the treatment of symptoms associated with SAM.

In conclusion, more randomized clinical studies are needed to prove the effectiveness of some of the techniques mentioned previously and clear and updated recommendations

must be developed on the approach to newborns with SAM or with risk factors associated with it.

Keywords

Meconium aspiration syndrome; meconium-stained amniotic fluid; treatment; prevention; amnioinfusion; endotracheal suction; steroids; extracorporeal oxygenation membrane; surfactant; intrapartum fetal monitoring.

Índice

Capítulo 1 Introdução	1
Capítulo 2 Metodologia	3
Capítulo 3 Síndrome de aspiração de mecônio	5
Secção 3.1 Patofisiologia	5
Subsecção 3.1.1 Obstrução da via aérea	5
Subsecção 3.1.2 Inflamação	6
Subsecção 3.1.3 Diminuição de surfactante	6
Secção 3.2 Diagnóstico e evolução clínica	7
Capítulo 4 Prevenção	9
Secção 4.1 Monitorização fetal	9
Secção 4.2 Indução do parto até às 41 semanas e 6 dias de gestação	10
Secção 4.3 Amnioinfusão	10
Secção 4.4 Succção e entubação endotraqueal e succção oro e nasofaríngea intraparto	11
Capítulo 5 Tratamento	15
Secção 5.1 Suporte ventilatório	15
Subsecção 5.1.1 Ventilação com pressão positiva contínua	15
Subsecção 5.1.2 Ventilação mecânica convencional e ventilação de alta frequência oscilatória (VAFO)	16
Secção 5.2 Oxigenioterapia	17
Secção 5.3 Oxigenação por membrana extra-corpórea (ECMO)	18
Secção 5.4 Surfactante	19
Secção 5.5 Óxido nítrico inalado	20
Secção 5.6 Esteróides	20
Secção 5.7 Antibioterapia	21
Secção 5.8 Outras terapias de suporte	21
Secção 5.9 Terapias dirigidas	22
Capítulo 6 Conclusão	27
Capítulo 7 Bibliografia	31

Lista de Figuras

Figura 1 - Patofisiologia e diagnóstico da síndrome de aspiração de mecônio	8
---	---

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Técnicas de prevenção da síndrome de aspiração de mecônio	13
Tabela 2 – Terapias aconselhadas atualmente para o tratamento da síndrome de aspiração de mecônio	24

Lista de Acrónimos

ACOG	Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia
AHA	American Heart Association
ARDS	Síndrome de dificuldade respiratória aguda
bpm	Batimentos por minuto
cm H ₂ O	Centrímetros de água
CO ₂	Dióxido de carbono
cpm	Ciclos por minuto
ECMO	Oxigenação por membrana extra-corpórea
ECMO VA	Oxigenação por membrana extra-corpórea com um catéter venoso e um catéter arterial (veno-arterial)
ECMO VV	Oxigenação por membrana extra-corpórea com dois catéteres venosos (veno-venoso)
FC	Frequência cardíaca
FiO ₂	Fração inspirada de oxigénio
FR	Frequência respiratória
h	horas
HTPPRN	Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IL-6	Intereleucina 6
IL-8	Interleucina 8
iON	Óxido nítrico inalado
IO	Índice de oxigenação
IR	Insuficiência respiratória
LAM	Líquido amniótico meconial
L/min	Litros por minuto
mg/Kg	Miligramas por kilograma
mL/Kg	Mililitros por kilograma
mmHg	Milímetros de mercúrio
nCPAP	Ventilação com pressão positiva contínua por interface nasal
NNT	Número necessário para tratar
O ₂	Oxigénio
PaCO ₂	Pressão parcial de dióxido de carbono arterial
PaO ₂	Pressão parcial de oxigénio arterial
PEEP	Pressão expiratória final positiva
PIP	Pico de pressão inspiratória
PMVA	Pressão média da via aérea
ppm	Partes por milhão
RN	Recém-nascido
s	Segundos
SAM	Síndrome de aspiração de mecônio
SpO ₂	Saturação periférica de oxigénio
Ti	Tempo inspiratório
TNF α	Fator de necrose tumoral alfa
VAFO	Ventilação de alta frequência oscilatória
VC	Volume corrente
VM	Ventilação mecânica

Capítulo 1

Introdução

A síndrome de aspiração de mecônio (SAM) afeta recém-nascidos que após aspirarem líquido amniótico com conteúdo meconial desenvolvem uma clínica de dificuldade respiratória sem qualquer outra etiologia.

O mecônio é a primeira evacuação do recém-nascido (RN), composta por uma substância espessa, viscosa e de coloração verde-escura. Ele é formado ainda durante a vida intrauterina e contém restos de células epiteliais, secreções gastrointestinais, muco, bile, líquidos ingeridos pelo feto e vernix caseoso.(1,2)

A passagem do mecônio para o líquido amniótico pode efetuar-se de forma fisiológica (3) nos fetos de termo e, principalmente, pós-termo. No entanto, existem fatores stressores, como a hipóxia, a acidose e a estimulação do nervo vago, que permitem que esta passagem ocorra de uma forma não fisiológica, através da indução do relaxamento do esfíncter anal do feto. (1,2,4) Adicionalmente, a hipóxia potencia os movimentos respiratórios fetais e, assim, a aspiração do líquido amniótico com conteúdo meconial. (4) Quando no sistema respiratório, o mecônio pode desencadear vários mecanismos, nomeadamente obstrução da via aérea, diminuição do surfactante e inflamação, os quais irão levar à clínica de dificuldade respiratória e às alterações na radiografia de tórax características da SAM. (2-4)

Estudos demonstram que cerca de 5% dos recém-nascidos que nascem com líquido amniótico meconial desenvolvem SAM, sendo esta rara em RN pré-termo. Para além disso, dizem-nos que esta síndrome apresenta um importante impacto na morbimortalidade mundial, pois é causa de sequelas pulmonares e neurológicas, como hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HTPPRN), e apresenta uma taxa de mortalidade de cerca de 5%, sendo esta mais elevada nos países em desenvolvimento devido à escassez de cuidados médicos. (3,5)

Deste modo, é clara a importância do papel da prevenção e do tratamento atempado da síndrome de aspiração de mecônio, pois só um diagnóstico precoce e uma atuação rápida irão permitir diminuir as complicações associadas a esta síndrome. Devido ao reconhecimento desta importância, vários estudos têm sido realizados com o intuito de aumentar o conhecimento científico sobre as terapias que podem ser usadas na SAM e

na sua prevenção. Assim, técnicas e terapias como sucção endotraqueal, ventilação com pressão positiva, surfactante exógeno, oxigenação por membrana extra-corpórea (ECMO), entre outras, têm sido investigadas com esse propósito.

Esta monografia pretende fazer uma revisão dos estudos e literatura existentes sobre a prevenção e tratameto da síndrome de aspiração de mecônio, com o objetivo de realizar uma compilação das terapias usadas até então, de explicar quais as terapias abandonadas e quais as que atualmente se recomendam e, por fim, de dar uma perspetiva sobre o futuro deste tema, uma vez que é um tema que ainda carece de bastante investigação e desenvolvimento.

Capítulo 2

Metodologia

Na elaboração desta monografia foram utilizados artigos recolhidos nas plataformas PubMed e Google Scholar publicados entre janeiro de 2018 e fevereiro de 2024 e redigidos em inglês e português. A pesquisa dos artigos foi realizada entre dezembro de 2023 e março de 2024 e baseou-se no tema desta dissertação, “A síndrome de aspiração de mecônio: prevenção e tratameto”, sendo que para isso utilizou as seguintes palavras-chave: “meconium aspiration syndrome”; “meconium-stained amniotic fluid”; “treatment”; “prevention”; “amnioinfusion”; “endotracheal suction”; “steroids”; “extracorporeal membrane oxygenation”; “surfactant”; “monitorização fetal intraparto”. Adicionalmente, foram usados artigos presentes nas referências bibliográficas dos artigos recolhidos na pesquisa anteriormente mencionada. Foram também utilizados dados publicados pela Direção Geral de Saúde e pela Sociedade Portuguesa de Neonatologia no consenso clínico de “Transporte neonatal” e no consenso de “Reanimação de recém-nascido de termo na sala de parto”. E, por fim, foi efetuada uma recolha de dados na plataforma DynaMed tendo como base de pesquisa “Meconium aspiration syndrome”.

Capítulo 3

Síndrome de aspiração de mecônio

A síndrome de aspiração de mecônio é descrita como a presença de clínica de dificuldade respiratória num recém-nascido que aspirou líquido amniótico meconial no peri-parto e que não apresenta nenhuma outra etiologia possível para essa clínica. (2)

Secção 3.1 - Patofisiologia

O mecônio é um produto viscoso e esverdeado e representa as primeiras fezes do feto. Este é constituído por produtos de degradação celular, ácidos gordos, bilirrubina, sais biliares, enzimas, lanugo, água, entre outros. (1,2,4) A passagem de mecônio para o líquido amniótico pode efetuar-se na ausência de estímulos em 4 a 22% (3) dos fetos de termo e, principalmente, pós-termo, sendo considerada um sinal fisiológico da maturação fetal. Contudo, existem fatores stressores peri-parto, como a hipóxia, a acidose e a estimulação do nervo vago, que induzem o relaxamento do esfíncter anal do feto e, assim, permitem que esta passagem ocorra de uma forma precoce. (1,2,4) Adicionalmente, a hipóxia vai estimular os movimentos de gasping no feto, o que permite a aspiração do líquido amniótico com conteúdo meconial. (6) Quando no sistema respiratório, o mecônio pode alterar a função pulmonar através da indução de três mecanismos: obstrução da via aérea, inflamação e diminuição do surfactante. (3)

Subsecção 3.1.1 – Obstrução da via aérea

A passagem do mecônio pela via aérea, após a aspiração, ocorre de forma central para periférica ao longo dos movimentos respiratórios do recém-nascido (7), ou seja, inicialmente apenas as grandes vias aéreas se encontram obstruídas, mas posteriormente as partículas do mecônio podem atingir as pequenas vias aéreas e provocar obstrução dessas estruturas. (6) A obstrução mecânica causada pelo mecônio pode ser dividida em completa ou parcial e espoleta complicações diferentes consoante o tipo em que se insere.

Na obstrução completa, a via aérea e os alvéolos que se encontram distalmente ao local de obstrução colapsam, o que causa atelectasia e mismatch ventilação-perfusão na região afetada, com conseqüente hipoxémia. (3)

A obstrução parcial, por outro lado, espoleta um efeito de válvula com retenção de ar, uma vez que durante a inspiração a pressão negativa intratorácica proporciona a entrada de ar, mas durante a expiração a diferença de pressões não consegue permitir a passagem de ar através da obstrução. (3,6) Esta retenção crescente de ar na via aérea periférica causa hiperinsuflação dessa área e contribui para o desenvolvimento de síndromes causadas por extravasamento de ar pulmonar, nomeadamente pneumotórax. (2,3)

Subsecção 3.1.2 – Inflamação

O mecônio é constituído por vários elementos que têm a capacidade de acionar uma resposta inflamatória no pulmão e assim desenvolver pneumonites químicas. (2) Esta inflamação é maioritariamente mediada por neutrófilos, os quais são atraídos pelos ácidos gordos, bilirrubina, bÍlis, colesterol e heme presentes nas primeiras fezes do feto. (3,6) Adicionalmente, o mecônio contém vários mediadores pró-inflamatórios, nomeadamente fator de necrose tumoral alfa (TNF α), interleucina-1beta (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-8 (IL-8), que exacerbam essa resposta inflamatória. (3)

A fosfolipase A2 presente no mecônio vai ainda danificar diretamente as células alveolares, através da libertação do ácido araquidónico dos fosfolípidos das suas membranas. (3)

Deste modo, após algumas horas da presença de mecônio na via aérea as células do pulmão apresentam inflamação mediada por neutrófilos, morte celular por apoptose e edema pulmonar, alterações estas dependentes da quantidade e do tempo de exposição. (1)

Subsecção 3.1.3 – Diminuição do surfactante

O mecônio, quando presente no sistema respiratório, pode diminuir a quantidade de surfactante funcional através da diminuição da sua produção ou através da inativação do surfactante endógeno. (6) Por um lado, componentes como os ácidos gordos, colesterol e sais biliares podem contribuir para alterar a função do surfactante previamente sintetizado. (3,6) Por outro lado, mecanismos relacionados com o stress oxidativo e a inflamação afetam a função dos pneumócitos tipo II e assim diminuem a produção de surfactante. (6) A diminuição do surfactante funcional vai contribuir para a atelectasia pulmonar, através do aumento da tensão de superfície nos alvéolos. Por consequência desenvolve-se uma diminuição da compliance pulmonar e um aumento do mismatch

ventilação-perfusão, os quais vão potenciar a dificuldade respiratória e a hipoxémia. (2,3,6)

Secção 3.2 – Diagnóstico e evolução clínica

Os três mecanismos anteriormente mencionados e as complicações a eles associadas vão espoletar a clínica de dificuldade respiratória, com taquipenia, adejo nasal, roncosp, cianose, dessaturação e retração subcostal, e a hiperinsuflação, atelectasias e opacidades que podem estar presentes na radiografia de tórax e que são característicos da SAM. (2–4) Para o diagnóstico de Síndrome de aspiração de mecônio devem ainda estar presentes outros critérios, como a necessidade de oxigénio suplementar nas 2 primeiras horas e até às 12 horas de vida para manter uma saturação periférica de oxigénio superior a 92% e a ausência de malformações congénitas no sistema respiratório e no coração.(3)

Esta síndrome, que pode desenvolver-se em 5% dos recém-nascidos que nascem com líquido amniótico meconial, apresenta um grande impacto na morbimortalidade fetal. Isto deve-se ao facto de ser causa de importantes sequelas pulmonares e neurológicas, como hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HTPPRN), pneumotórax, convulsões, entre outras, e de apresentar uma taxa de mortalidade de cerca de 5%. (3,5)

Deste modo, é importante atentar aos fatores de risco associados, nomeadamente sexo masculino, ascendência afro-americana, africana ou das ilhas do pacífico, idade gestacional superior a 41 semanas e 6 dias, presença de mecônio espesso no líquido amniótico, presença de mecônio abaixo das cordas vocais do RN, restrição de crescimento intra-uterino, oligohidrâmnio, hipóxia intrauterina e alteração da frequência cardíaca fetal durante o parto, para que se sejam aplicadas as medidas preventivas adequadas quando necessário. (3,5,8)

Nos casos em que a prevenção não se demonstra eficaz é ainda essencial realizar um diagnóstico atempado, tendo por base os critérios de diagnóstico anteriormente mencionadas, para que se possa assumir uma atitude terapêutica adequada o mais precocemente possível e assim tentar evitar uma evolução desfavorável.

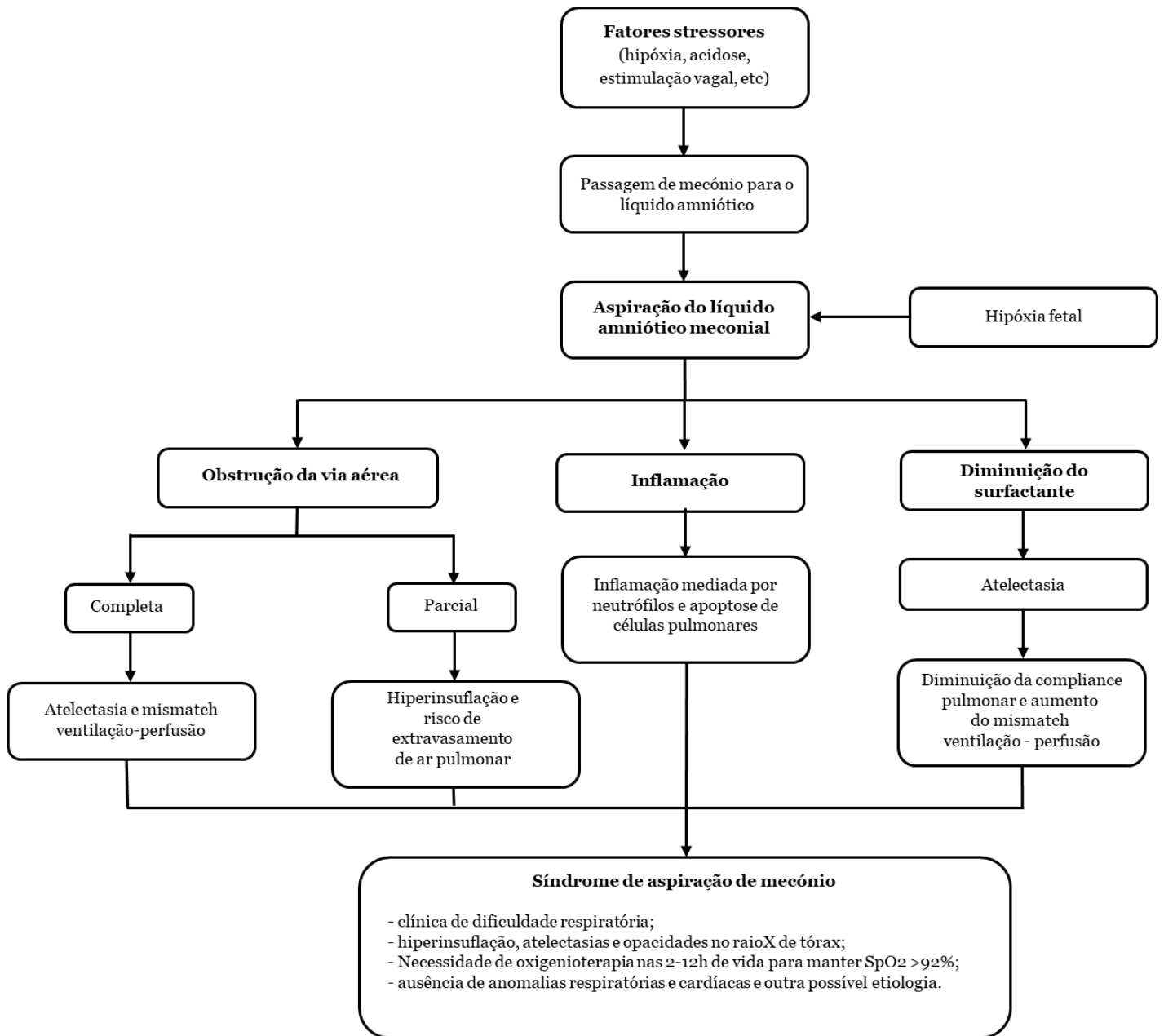


Figura 1 – Patofisiologia e diagnóstico da síndrome de aspiração de mecônio

Capítulo 4

Prevenção

O desenvolvimento da síndrome de Aspiração de mecônio está associado a fatores de risco sob os quais é possível atuar e que, por isso, devem ser prontamente identificados. Entre estes estão a idade gestacional superior a 41 semanas e 6 dias, a presença de mecônio espesso no líquido amniótico, a presença de mecônio abaixo das cordas vocais do RN, o oligohidrâmnio, a hipóxia intrauterina e a alteração da frequência cardíaca fetal durante o parto. (3,5,8) O reconhecimento precoce destes fatores de risco vai permitir adequar os cuidados de saúde aquando do parto, nomeadamente através da presença de profissionais de saúde com formação especializada, de unidades de cuidados neonatais adaptadas e de equipamento médico necessário para o tratamento e prevenção da síndrome. (2) Neste contexto é essencial realizar um adequado seguimento da gravidez e uma correta monitorização fetal periparto e considerar algumas técnicas estudadas com este intuito preventivo, nomeadamente a indução do parto até às 41 semanas e 6 dias de gestação, a amnioinfusão e a sucção e entubação endotraqueal em conjunto com a sucção oro e nasofaríngea intraparto.

Secção 4.1 – Monitorização fetal

A monitorização fetal periparto tem como objetivo avaliar o bem-estar fetal e pode ser realizada, principalmente, por auscultação intermitente ou por cardiocografia. A auscultação intermitente é um procedimento preferencialmente realizado em grávidas de baixo risco e utiliza o estetoscópio ou o EcoDoppler para contabilizar os batimentos cardíacos fetais. Por outro lado, a cardiocografia é realizada em gravidezes de risco mais elevado e permite realizar um registo gráfico de três parâmetros, a frequência cardíaca fetal, os movimentos fetais e as contrações uterinas. (9) As alterações da frequência cardíaca fetal durante o parto, nomeadamente a bradicardia, a diminuição de variabilidade e a ausência de acelerações (10), são consideradas um sinal precoce da presença de acidose e hipóxia fetal. Sendo esta última um dos principais fatores potenciadores da excreção e posterior aspiração de mecônio pelo feto, é importante realizar uma adequada vigilância da frequência cardíaca fetal periparto para que se possa detetar de forma precoce as suas alterações e assim atuar mais eficientemente na prevenção da síndrome de aspiração de mecônio. (3)

Secção 4.2 – Indução do parto até às 41 semanas e 6 dias de gestação

A passagem de mecônio para o líquido amniótico está intimamente relacionada com a idade gestacional, ocorrendo em cerca de 16,5% do fetos de termo (37 semanas a 41 semanas + 6 dias) e em 27,1% dos fetos pós-termo (>41 semanas + 6 dias). (2) Deste modo, compreende-se que uma idade gestacional superior ou igual a 42 semanas praticamente duplica o risco do desenvolvimento de SAM, quando comparado com o risco para fetos de termo. (8) Assim, pode ser considerada a indução do parto até às 41 semanas e 6 dias de gestação como uma medida preventiva, principalmente se estiverem presentes outros fatores de risco. Sendo importante enfatizar que esta é uma medida que deve ser adequada ao plano de parto e à condição obstétrica da grávida. (3) Apesar de aparentar ter um papel na prevenção da síndrome de aspiração de mecônio, esta técnica ainda carece de estudos que comprovem a sua eficácia e, por isso, não é contemplada nas recomendações.

Secção 4.3 – Amnioinfusão

A espessura do mecônio no líquido amniótico é um importante fator a considerar, uma vez que quando aumentada acarreta um maior risco de desenvolvimento de complicações associadas à sua aspiração, nomeadamente obstrução, inflamação e apoptose de células pulmonares. Complicações estas essenciais para a evolução da síndrome de aspiração de mecônio e que, por isso, devem ser evitadas. (11)

A amnioinfusão é um procedimento minimamente invasivo que permite instilar fluídos, nomeadamente fluídos anisotónicos estéreis, na cavidade amniótica. Deste modo, irá diluir o mecônio presente no líquido amniótico o que permite que ocorra uma diminuição dos seus efeitos mecânicos e inflamatórios. Para além deste efeito, o fluído instilado vai também aumentar o volume de líquido amniótico, diminuindo assim a possibilidade de desenvolver oligohidrâmnio e compressão do cordão umbilical com acidémia fetal consequente. (3,11) Assim, a amnioinfusão demonstra-se como um procedimento com capacidade de prevenir três dos fatores de risco associados a SAM, a espessura do mecônio, o oligohidrâmnio e a acidémia fetal. Contudo, é um procedimento que não é isento de complicações, nomeadamente corioamniotite, embolia do fluído amniótico, rutura uterina, entre outras, as quais também devem ser consideradas. (7)

Em 2007 foi realizada uma revisão sistemática, Xu et al, que concluiu que a amnioinfusão apenas tinha a capacidade de diminuir a incidência de SAM em locais em que a vigilância peri-parto fosse deficitária. Portanto, após esse estudo, o Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia (ACOG) decidiu que a realização da amnioinfusão com o intuito de diluir o líquido amniótico meconial e assim prevenir a SAM não seria recomendado. (11) Contudo, um estudo mais recente, Jessica et al (11), descobriu algumas limitação na revisão anteriormente mencionada e incluiu novos artigos na sua análise, o que alterou os resultados previamente mencionados. Assim, Jessica et al defendeu que a amnioinfusão apresenta um papel na diminuição da incidência de SAM não só em locais com vigilância peri-parto limitada, mas também em locais com vigilância standard. (11) Estes novos resultados publicados em 2023 ainda não foram cotemplados pela ACOG, pelo que a recomendação de não realizar amnioinfusão para a prevenção de SAM permanece. (3)

Secção 4.4 – Sucção e entubação endotraqueal e sucção oro e nasofaríngea intraparto

A sucção endotraqueal é um procedimento que pode ser realizado em recém-nascidos que aspiraram líquido amniótico meconial (LAM) com o objetivo de remover o mecônio da via aérea e assim prevenir a sua propagação pelo sistema respiratório após o início da respiração espontânea fetal. (8) Esta técnica foi mencionada pela primeira vez nos Estados Unidos da América em 1960 pelo Dr. Stanley James (12) e nas décadas de 70 e 80 foi usada como prática standard juntamente com a sucção oro e nasofaríngea intraparto e a entubação endotraqueal para prevenir a SAM. (3)

No final da década de 80 e início da década de 90 começaram a surgir dúvidas sobre a eficácia deste procedimento em recém-nascidos vigorosos (FC>100 bpm, respiração eficaz e tónus adequado (13)) que nasciam na presença de líquido amniótico meconial. Estas dúvidas foram principalmente baseadas no estudo Linder et al. de 1988 que avaliou o efeito da sucção e entubação endotraqueal em 572 neonatos vigorosos nascidos por parto eutócico com LAM. Este estudo concluiu que o procedimento não diminuía a incidência de SAM e que seria até causa de algumas complicações associadas à entubação. Em 2000, um novo estudo foi realizado, Wiswell et al, e as conclusões foram similares às do Linder et al. Assim, em 2000 a American Heart Association (AHA), na 4^o edição do livro de Reanimação Neonatal, passou a recomendar a realização de sucção e entubação endotraqueal apenas para recém-nascidos não vigorosos que nasciam com LAM. (3,12)

Em 2004, Vain et al avaliaram o impacto da sucção oro e nasofaríngea intraparto na prevenção de SAM e comprovaram que não havia benefício. Portanto, na 5^o edição do livro de Reanimação Neonatal e no Comitê sobre práticas obstétricas do Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia (ACOG) de 2007 a realização destes procedimentos passou a não ser recomendada em todos os recém-nascidos nascidos com LAM. (3,12)

A entubação e sucção endotraqueal em recém-nascidos não vigorosos com LAM manteve-se presente nas guidelines da American Heart Association até 2015 devido à falta de evidência contra esta recomendação. Em 2015 e 2016 dois estudos foram realizados, Chettri et al. e Nangia et al., com o intuito de avaliar esta questão. Ambos concluíram que a sucção e entubação endotraqueal não apresentavam benefício para os recém-nascidos não vigorosos nascidos com LAM e que podiam até representar uma fonte de risco, pois atrasavam o início da ventilação. Deste modo, a 7^o edição do livro Reanimação Neonatal passou a não recomendar a sucção e entubação endotraqueal de recém-nascidos não vigorosos nascidos com LAM. Contudo, esta recomendação apresenta uma exceção, os recém-nascidos não vigorosos nascidos com LAM em que se suspeita de obstrução completa da via área por mecônio, ou seja, nos casos em que o recém-nascido apresenta um padrão respiratório inadequado no nascimento e que após reanimação adequada mantém respiração ineficaz e FC inferior a 100bpm com necessidade consequente de ventilação. Nestes casos, a sucção endotraqueal deve ser considerada se a obstrução da via aérea estiver a impedir a realização eficaz da ventilação. (3,12)

No que diz respeito a Portugal, o Consenso de “Reanimação em sala de partos” da Sociedade Portuguesa de Neonatologia, elaborado em 2012, recomendava a realização da sucção endotraqueal, antes da reanimação, em recém-nascidos não vigorosos nascidos com LAM e a aspiração não intermitente da boca e nariz, com pressão máxima de 100 mmHg, em recém-nascidos com mecônio na via aérea. (13) Contudo, as guidelines do Conselho europeu de reanimação de 2021 aconselham o início da ventilação até ao primeiro minuto de vida e não recomendam a realização da sucção oro e nasofaríngea intraparto e da sucção e entubação endotraqueal em todos os recém-nascidos, com exceção dos recém-nascidos com obstrução da via aérea devido à presença de mecônio. No caso mencionado em último é recomendada a realização de laringoscopia direta seguida de sucção endotraqueal sob visualização direta. (14) Portanto, as guidelines mais recentes pelas quais se rege a prática de cuidados neonatais em Portugal vão de acordo com aquilo que é defendido pela American Heart Association na 7^o edição do livro Reanimação Neonatal.

Tabela 1 – Técnicas de prevenção da síndrome de aspiração de mecônio

Terapia/Técnica	Fator de risco associado	Estudo/Guideline	Ano de publicação	Resultado	Recomendação atual
Indução do parto até às 41+6 semanas	Gravidez pós-termo	---	---	Pode atuar na prevenção	Não contemplado em recomendações
Amnioinfusão	Oligohidrâmnio, acidose fetal e elevada espessura do mecônio	Xu et al. (11)	2007	Diminui a incidência de SAM em locais em que a vigilância peri-parto é deficiente	Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia (ACOG) não recomenda
		Jessica et al. (11)	2023	Diminui a incidência de SAM em locais com vigilância peri-parto limitada e em locais com vigilância standard	
Sucção e intubação endotraqueal e sucção oro-nasofaríngea intraparto	Presença de mecônio na via aérea do feto	Linder et al. (3,12)	1988	Sucção e intubação endotraqueal não diminui a incidência de SAM em recém-nascidos vigorosos	- American Heart Association não recomenda em recém-nascidos vigorosos e não vigorosos nascidos com LAM, com exceção dos recém-nascidos não vigorosos com suspeita de obstrução da via aérea por mecônio - Guidelines do Conselho europeu de reanimação, de 2021, não recomenda a sucção oro e nasofaríngea e a sucção e intubação endotraqueal, com exceção dos recém-nascidos com obstrução da via aérea por mecônio, nos quais se deve realizar laringoscopia e sucção endotraqueal sob visualização direta
		Chettri et al. e Nangia et al. (3,12)	2015 e 2016	Sucção e intubação endotraqueal não diminui a incidência de SAM em recém-nascidos não vigorosos	
		Vain et al. (3,12)	2004	Sucção oro- nasofaríngea intraparto não previne SAM	
SAM – Síndrome de aspiração de mecônio; LAM – Líquido amniótico meconial;					

Capítulo 5

Tratamento

As terapias utilizadas no tratamento da síndrome de aspiração de mecônio são predominantemente terapias de suporte, com o intuito de prevenir complicações cardiovasculares e respiratórias, nomeadamente hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. (6,15) Assim, é essencial manter uma oxigenação e ventilação adequadas e estabilizar o sistema cardiovascular dos recém-nascidos. Concomitantemente, é importante atuar na supressão da resposta inflamatória, uma vez que este é um importante mecanismo patofisiológico da síndrome. (15) Deste modo, vários estudos têm sido realizados com a intenção de compreender quais os fármacos e técnicas que têm a capacidade de atingir estes objetivos terapêuticos de uma forma eficaz e benéfica para o doente. Dentro das terapias investigadas estão presentes: o suporte ventilatório, o óxido nítrico inalado, a oxigenioterapia, o surfactante exógeno, a oxigenação por membrana extra-corpórea (ECMO), os esteróides, a antibioterapia, entre outros.

Secção 5.1 – Suporte ventilatório

A dificuldade respiratória é a clínica de base da síndrome de aspiração de mecônio, contudo ainda não existem recomendações específicas no que toca à estratégia ventilatória que deve ser utilizada no seu tratamento, devido à falta de evidência científica. (3,6) Esta é uma dificuldade que se prende principalmente com a complexa patofisiologia da síndrome, na qual estão presentes a obstrução da via aérea, o mismatch ventilação-perfusão, a hiperinsuflação e a atelectasia. (3) Assim, é aconselhado o uso da técnica ventilatória que melhor se adequa à clínica e às complicações presentes especificamente em cada doente. (6)

Subsecção 5.1.1 – Ventilação com pressão positiva contínua

A ventilação com pressão positiva contínua por interface nasal (nCPAP) não era recomendada no Consenso clínico de “Transporte de recém-nascidos” da Sociedade Portuguesa de Neonatologia de 2018. Isto devia-se ao risco de exacerbação da retenção de ar pulmonar com conseqüente desenvolvimento de pneumotórax. (16) Um estudo clínico randomizado de 2018, Pandita et al (17), comparou os efeitos clínicos da utilização de nCPAP com os efeitos da administração de oxigénio através de capacete a 5-10L/min

como suporte respiratório primário da SAM. Este comprovou que o uso de nCPAP diminuiu primariamente a necessidade de ventilação mecânica nos primeiros 7 dias de vida (3% versus 25%; $p=0.002$, NNT 5) e secundariamente a necessidade de surfactante (4.5% versus 16.2%; $p < 0.05$, NNT 9), a incidência de sépsis com cultura positiva (6% versus 19%; $p < 0.05$, NNT15) e o tempo de internamento hospitalar. Efeitos que se deveram principalmente à capacidade do nCPAP de promover a abertura da via aérea e de aumentar o recrutamento alveolar. Assim, este estudo aconselha a utilização precoce, nas primeiras horas de vida, de nCPAP, pois, para além do risco de causar pneumotórax ser reduzido (0,31%), esta técnica tem a capacidade de reduzir a necessidade de ventilação mecânica e a morbidade a ela associada. (17)

O nCPAP deve ser iniciado com uma pressão de 6 a 8 cmH₂O com o objetivo de alcançar uma saturação periférica de oxigénio de 90 a 95% e a ausência de sinais e sintomas de dificuldade respiratória. (7,17) Esta pode ser a única terapia necessária em até 20% dos recém-nascidos com SAM. (7)

Subsecção 5.1.2 – Ventilação mecânica convencional e ventilação de alta frequência oscilatória (VAFO)

Contudo, mesmo com um suporte respiratório primário adequado, alguns recém-nascidos com SAM vão necessitar de outros tipos de ventilação mecânica. Em 2021 foi realizado um estudo, Yang et al.(18) , que comparou o efeito de dois tipos de ventilação mecânica, a ventilação mecânica convencional e a ventilação de alta frequência oscilatória (VAFO), em recém-nascidos com SAM severa complicada com síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS). Este demonstrou, com significado estatístico ($p < 0.05$), que a VAFO proporciona um maior aumento da PaO₂ e uma maior diminuição da PaCO₂ até às 48 horas de utilização, um maior aumento da razão PaO₂/FiO₂ e uma maior diminuição do índice de oxigenação (IO) até às 72 horas de uso e uma menor duração da necessidade de ventilação mecânica e de oxigenioterapia. A segurança da utilização VAFO neste contexto clínico foi questionada, principalmente devido ao risco de síndromes de extravasamento de ar pulmonar e de hemorragia intracraniana. Contudo, este estudo demonstrou, com significado estatístico, que ambos os riscos não apresentavam uma maior incidência nos recém-nascidos ventilados com VAFO. É ainda importante referir que não foram comprovadas diferenças estatísticas no que toca às taxas de cura e de complicações entre os dois grupos estudados. (18) Assim, o estudo defende que, apesar da ventilação mecânica convencional ser o método de ventilação mecânica mais utilizado, o uso da VAFO deve ser também equacionado como primeira linha, quando os critérios de gravidade estiverem presentes, uma vez que apresenta uma

maior capacidade de melhoria da função pulmonar ao mesmo tempo que, em comparação, diminui o tempo de tratamento, o risco de extravasamento de ar pulmonar e de outras complicações associadas ao uso prolongado da ventilação mecânica. (18)

A ventilação mecânica deve ser considerada quando está presente a necessidade de oxigenioterapia com FiO_2 superior a 80%, a necessidade de oxigenioterapia com FiO_2 superior a 60% conjuntamente com PaO_2 inferior a 50 mmHg ou $PaCO_2$ inferior a 60 mmHg ou pH inferior a 7.25, acidose respiratória persistente ($pH < 7.25$ e $PaCO_2 \geq 60$ mmHg), hipertensão pulmonar ou instabilidade hemodinâmica. Deve ainda ser ponderada a utilização da VAFO, em específico, nos recém-nascidos que estão a realizar ventilação mecânica convencional com um pico de pressão inspiratória superior a 25 a 30 cmH_2O . (3,7) O objetivo desta terapêutica passa por causar o mínimo barotrauma possível ao mesmo tempo que adequada os níveis de oxigenação e eliminação de CO_2 (SpO_2 90%-95%; PaO_2 60-80 mmHg; $PaCO_2$ 40-50 mmHg; pH 7.3 – 7.4). Para tal devem ser utilizados parâmetros ventilatórios específicos, os quais estão disponíveis na Tabela 2. (6,7,16)

Secção 5.2 – Oxigenioterapia

A dificuldade respiratória presente na SAM pode associar-se a hipoxémia e consequentemente causar lesão tecidual. (2) Deste modo, a oxigenioterapia pode ser usada como terapêutica inicial com o objetivo de obter saturações entre 90 e 95% nos recém-nascidos com SAM e entre 94 e 98% nos recém-nascidos com hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, uma das complicações associadas a esta síndrome. No entanto, como mencionado anteriormente, quando comparada com o nCPAP esta terapia apresenta algumas desvantagens, como a maior necessidade de ventilação mecânica após ineficácia terapêutica. (17) Assim sendo, a oxigenioterapia pode ser usada como primeira linha e pode até ser a única terapia necessária no suporte respiratório dos recém-nascidos com SAM, contudo o uso de nCPAP também deve ser ponderado, sobretudo na ausência de resposta à suplementação com oxigénio. (3,17)

Secção 5.3 – Oxigenação por membrana extra-corpórea (ECMO)

A oxigenação por membrana extra-corpórea é usada como terapia de última linha em recém-nascidos com SAM em que o suporte ventilatório otimizado e as terapias adjuvantes, nomeadamente o óxido nítrico inalado, não permitiram resolver a hipoxémia. (3,6)

Assim, o seu uso deve ser considerado em recém-nascidos com índice de oxigenação superior a 40 ao longo de mais de 4 horas, com uma deteriorização aguda ($PaO_2 < 40$ mmHg) não responsiva à terapia médica otimizada ou com desenvolvimento de disfunção ventricular direita ou necessidade contínua de inotrópicos devido ao agravamento da insuficiência respiratória ou da hipertensão pulmonar. (7) Nestes casos, em que existe uma insuficiência respiratória grave e reversível que pode ou não estar associada a hipertensão pulmonar, a ECMO vai atuar no suporte cardiovascular e vai permitir que ocorra um repouso da função pulmonar. (6,19) Esta técnica tem sido cada vez menos usada nos países desenvolvidos devido ao aumento do uso do óxido nítrico inalado e da ventilação de alta frequência, não obstante quando usada em recém-nascidos com SAM é altamente eficaz, associando-se a uma taxa de sobrevivência de 94%. (3,6) No entanto, existem algumas contraindicações absolutas que devem ser consideradas, nomeadamente a presença de trissomia 13 e 18, malformações congénitas letais, lesão cerebral irreversível, hemorragia abundante e hemorragia intraventricular de grau III ou superior. (7)

Esta técnica pode ser realizada através de dois métodos, o que usa dois catéteres venosos (ECMO VV), quando existe insuficiência respiratória com função cardíaca preservada, e o que usa um catéter venoso e um catéter arterial (ECMO VA), quando os dois órgãos estão afetados. (19) Nos recém-nascidos com SAM é maioritariamente utilizada a técnica veno-venosa (ECMO VV) devido às várias vantagens associadas, nomeadamente permite manter a circulação sistémica patente, tem menor risco de oclusão da artéria carótida e mantém a pré-carga do ventrículo direito e a circulação pulmonar. Contudo, perante uma evolução hemodinâmica desfavorável ou uma alteração do fluxo devido à presença do catéter no vaso pode ser necessário converter a ECMO VV para ECMO VA. Um estudo realizado em 2020, Choi et al. (19), avaliou o impacto da conversão da ECMO VV para ECMO VA em recém-nascidos com SAM ou com hipertensão pulmonar persistente. Este demonstrou que apesar da conversão ser rara, 5.8% das ECMO VV, associa-se a importantes complicações e a uma taxa de sobrevivência inferior quando comparada

com os recém-nascidos que iniciam a ECMO com um catéter venoso e um catéter arterial (ECMO VA). Adicionalmente, demonstrou que dois dos fatores que podem estar associados a uma maior necessidade desta conversão são a realização de ventilação de alta frequência e ausência de terapia com surfactante exógeno antes do início da ECMO, contudo esta é uma correlação com baixa fiabilidade devido à heterogeneidade dos dados recolhidos. Deste modo, Choi et al. defende que, em casos em que se suspeita de uma eventual necessidade de conversão para ECMO VA ou quando a ECMO VV não se encontra disponível, é possível ponderar a realização da ECMO VA de imediato nos recém-nascidos com SAM ou com hipertensão pulmonar persistente. (19)

Sendo assim, apesar da maioria dos recém-nascidos com SAM que iniciam ECMO o fazerem pelo método veno-venoso, devem ser consideradas a clínica do recém-nascido, a presença de falência cardíaca concomitante à insuficiência respiratória, os tipos de terapia anteriormente realizados e os equipamentos disponíveis de modo a poder escolher mais corretamente o método pelo qual se inicia a ECMO e, assim, tentar evitar a necessidade de conversão de ECMO VV para ECMO VA e as complicações a ela associadas.

Secção 5.4 – Surfactante

O mecônio, quando no sistema respiratório, apresenta a capacidade de diminuir a quantidade de surfactante funcional. Deste modo, a terapia com surfactante exógeno em recém-nascidos com síndrome de aspiração de mecônio tornou-se alvo de interesse em vários estudos, contudo os resultados obtidos não são homogêneos.

O surfactante pode ser administrado através da lavagem broncoalveolar ou diretamente em bólus. (3) Na lavagem broncoalveolar atua na remoção de partículas de mecônio presentes na via aérea e na redução da obstrução diminuindo, assim, o risco combinado de morte e necessidade de ECMO. (3,6,7,20) Por outro lado, a administração por bólus, apesar de não ter um impacto na mortalidade, na necessidade de oxigenioterapia e de suporte ventilatório e no desenvolvimento de pneumotórax ou enfisema pulmonar intersticial ou doenças pulmonares crónicas, diminui a gravidade da dificuldade respiratória e a necessidade de ECMO. (3,6,16,20) Assim sendo, ambos os métodos de administração podem ter um papel no tratamento da SAM.

Adicionalmente, é aconselhada a administração precoce, por ser mais eficaz e por se associar a menor mortalidade, (7,21) e a realização de uma dose inicial de 200mg/Kg, sendo que posteriormente podem ser necessárias doses complementares. (7,16,20)

Vários tipos de surfactante têm sido investigados, incluindo surfactante derivado de animais e surfactante sintético, mas o surfactante natural de porcino é o que se considera mais adequado. (7,16,20)

O Consenso clínico de “Transporte neonatal” da Sociedade Portuguesa de Neonatologia recomenda considerar esta terapia quando o recém-nascido se encontra entubado e com a necessidade de FiO₂ superior a 50%. (16) Contudo, as guidelines europeias de reanimação neonatal de 2021 não recomendam o uso por rotina desta terapia em recém-nascidos com síndrome de aspiração de mecônio. (14) Portanto, é necessário ponderar o uso desta terapia apenas em casos em que a evolução clínica o justifique e realizar mais estudos que comprovem os seus efeitos, para que se possa esclarecer se realmente esta terapia é importante para o tratamento da síndrome de aspiração de mecônio.

Secção 5.5 – Óxido nítrico inalado

O óxido nítrico inalado (iON) é um vasodilatador seletivo dos capilares pulmonares. Este é útil em recém-nascidos com índice de oxigenação igual ou superior a 25 e em recém-nascidos com SAM complicada com hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, pois ao atuar na circulação pulmonar vai melhorar o mismatch ventilação-perfusão e por consequência a oxigenação. (3,6,7) É aconselhado o uso concomitante com a ventilação de alta frequência, uma vez que apresentam uma ação sinérgica que melhora a eficácia do iON, e uma dose inicial de 20 partes por milhão. (7) Esta terapia apresenta a capacidade de diminuir a necessidade de ECMO e de reduzir a mortalidade em recém-nascidos de termo e prematuros tardios (>34 semanas a 36 semanas e 6 dias) com insuficiência respiratória (IR) hipóxica e hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HTPPRN). (3,7) Contudo é importante considerar que esta é uma terapia que nem sempre se encontra disponível, principalmente em países em desenvolvimento, e que apenas apresenta uma resposta sustentada ao longo do tempo de 40 a 60%. (7) Assim, o seu uso deve ser considerado apenas em casos selecionados e quando se encontra disponível. (16)

Secção 5.6 – Esteróides

A patofisiologia da síndrome de aspiração de mecônio engloba uma resposta inflamatória mediada por neutrófilos e exacerbada por moléculas pró-inflamatórias presentes no mecônio, a qual leva ao desenvolvimento de pneumonites químicas. (2,3,6) Deste modo, os corticoesteróides parecem ter um papel no tratamento desta síndrome através da supressão da inflamação. (15) No entanto, não são incluídos na terapia de base da SAM

por falta de evidência que suporte os seus benefícios, nomeadamente a nível da redução da mortalidade. (3,7,15)

No que diz respeito ao tipo de corticóide que deve ser utilizado, uma revisão sistemática de 2021 (15), comparou os efeitos de diferentes corticoesteróides em recém-nascidos com SAM. Esta conclui que, apesar de não ocorrer uma diminuição da mortalidade, a metilprednisolona intravenosa e a budesonida nebulizada podem melhorar a dificuldade respiratória, a necessidade de oxigenioterapia, o tempo de internamento e o tempo necessário até ao início de alimentação sem complicações. (15) Adicionalmente, alguns estudos com animais também comprovaram uma melhoria da clínica após o início de budesonida nebulizada. (1,3) Contudo, ainda não é possível recomendar a utilização de um determinado corticoesteróide.

Secção 5.7 – Antibioterapia

O mecônio é um meio onde o sobrecrecimento bacteriano pode ocorrer com facilidade. Contudo, a antibioterapia profilática dos recém-nascidos nascidos com líquido amniótico meconial apenas é aconselhada nos casos em que existem fatores de risco para infeção perinatal ou risco de sépsis. (7,16) Isto deve-se ao facto dos estudos até então realizados não terem comprovado uma melhoria do tempo de internamento, da incidência de sépsis e da mortalidade quando a antibioterapia profilática é instituída. (3,7) Nos casos em que esta é recomendada é importante adequar a antibioterapia ao agente que possivelmente foi transmitido pela mãe. (16)

Secção 5.8 – Outras terapias de suporte

Em adição às terapias anteriormente mencionadas, devem ser iniciadas, quando necessárias, medidas de suporte cardiovascular, nomeadamente fluidoterapia, inotrópicos e vasodilatadores, em particular inibidores da fosfodiesterase-5 que atuam especificamente no pulmão. (7)

É também importante adaptar o ambiente em que são prestados os cuidados ao recém-nascido preferindo um ambiente calmo, com poucos estímulos e que permita manter uma temperatura neutra, com exceção dos casos em que é realizada hipotermia terapêutica devido à presença de encefalopatia hipóxica-isquémica neonatal causada por asfixia perinatal. (3,7)

A maioria dos recém-nascidos que se apresentam com síndrome de aspiração de mecônio são abordados em decúbito dorsal. Contudo, um caso clínico divulgado em 2023 defendeu que o decúbito ventral pode diminuir a necessidade de oxigenioterapia e aumentar o índice de oxigenação e a diferença de pressão arterial-alveolar de oxigênio, contribuindo, deste modo, para a diminuição da necessidade de ECMO em recém-nascidos com dificuldade respiratória aguda associada à SAM. (22) No entanto, os efeitos do decúbito ventral, em recém-nascidos ventilados devido à presença de insuficiência respiratória, ainda carecem de comprovação e, por isso, não são contemplados nas recomendações.

Secção 5.9 – Terapias dirigidas

A patofisiologia da síndrome de aspiração de mecônio é algo complexo e que ainda carece de estudo e esclarecimento. Isto deve-se ao facto de apesar desta se associar maioritariamente à inflamação, à diminuição de surfactante e à obstrução da via aérea, associa-se igualmente a vários outros mecanismos que são consequência dos anteriores. Deste modo, a descoberta de terapias dirigidas que atuam especificamente nos mecanismos associados à lesão pulmonar causada pelo mecônio ainda se encontra em fase embrionária. Contudo, alguns estudos em animais têm sido realizados com esse intuito tendo por base os mecanismos patofisiológicos já conhecidos.(3)

No que diz respeito à apoptose das células epiteliais pulmonares induzida por danos celulares causados por produtos do mecônio, estudos em animais demonstraram que esta é mediada pelo sistema renina angiotensina. Assim, foi desenvolvido um estudo em coelhos que demonstrou uma redução da apoptose induzida por mecônio com o uso do captopril, um inibidor da enzima conversora da angiotensina. (3)

Relativamente à inflamação esta para além de danificar as células epiteliais pulmonares associa-se também a dano dos pneumócitos tipo II e , por isso, espolta a diminuição da produção de surfactante. (1,6) Um estudo realizado em coelhos avaliou o impacto do uso da N-acetilcisteína juntamente com o surfactante, com o objetivo de controlar a inflamação e assim aumentar a eficácia terapêutica do surfactante. Este demonstrou que a combinação terapêutica associa-se à prevenção da migração dos neutrófilos, do dano oxidativo e do edema pulmonar e à supressão da formação da interleucina 8 e da interleucina 1 beta, favorecendo assim o desenvolvimento de um efeito terapêutico mais rápido do que o associado ao uso de surfactante isoladamente. (23) Adicionalmente, a lesão pulmonar induzida pela inflamação causada pelo mecônio associa-se ao aumento de determinadas moléculas, nomeadamente a ciclooxigenase 2. Um estudo demonstrou

que o uso de parecoxib, um inibidor da ciclooxigenase 2, em coelhos com SAM proporcionou uma redução do dano histológico e da lesão pulmonar induzida pelo mecônio com consequente melhoria da função pulmonar. (3)

Foi também avaliado o efeito da albumina intratraqueal em porcos com esta síndrome. Esta terapia proporcionou uma melhoria da função pulmonar e uma redução da inflamação através da ligação e bloqueio de substâncias presentes no mecônio que são nocivas para o pulmão, nomeadamente os ácidos gordos e os ácidos biliares. (3)

Estão atualmente também em estudo a possibilidade das enzimas pancreáticas digestivas fetais terem um papel na terapia desta síndrome e o papel do uso da ventilação líquida com perfluorocarbonos na sobrevivência de indivíduos com a mesma. (3)

Portanto, é possível perceber que apesar de já existirem várias possíveis terapias dirigidas em estudo, todas elas se encontram em fase experimental e carecem de estudos randomizados realizados em humanos que comprovem os seus efeitos. Não obstante, os efeitos demonstrados em modelos animais indicam que possivelmente dentro de alguns anos será possível utilizar terapias dirigidas que, em complemento com as terapias de suporte, irão aumentar a probabilidade da eficácia terapêutica e reduzir a morbimortalidade associada à síndrome.

Tabela 2 – Terapias aconselhadas atualmente para o tratamento da síndrome de aspiração de mecônio

Terapia	Critérios para iniciar	Objetivos	Como realizar	Possíveis efeitos
Oxigenioterapia	Suporte respiratório primário	- SpO ₂ 90-95% se SAM - SpO ₂ 94-98% se HTPPRN	---	Em comparação com o nCPAP: maior risco de necessidade de ventilação mecânica após ineficácia terapêutica
nCPAP (Ventilação com pressão positiva contínua nasal)	Suporte respiratório primário	- SpO ₂ 90-95% - ausência de sinais e sintomas de dificuldade respiratória	Iniciar com 6-8 cmH ₂ O	- reduz a necessidade de ventilação mecânica nos primeiros 7 dias de vida, a necessidade de surfactante, a incidência de sépsis com cultura positiva e o tempo de internamento hospitalar - risco reduzido de pneumotórax
VAFO (Ventilação de alta frequência oscilatória)	- necessidade de FiO ₂ >80% - necessidade de FiO ₂ >60% e PaO ₂ <50 mmHg ou PaCO ₂ >60 mmHg ou pH<7.25 - acidose respiratória persistente (pH<7.25 e PaCO ₂ ≥60 mmHg) - hipertensão pulmonar - instabilidade hemodinâmica - VAFO se PIP da VM convencional >25-30cmH ₂ O	-mínimo barotrauma - SpO ₂ 90%-95% - PaO ₂ 60-80 mmHg - PaCO ₂ 40-50 mmHg - pH 7.3 – 7.4	-Frequência 8-10 hertz - PMVA 16-22 cmH ₂ O	Em comparação com a ventilação mecânica convencional: - maior aumento da PaO ₂ e maior diminuição da PaCO ₂ até 48h de uso - maior aumento da PaO ₂ /FiO ₂ e maior diminuição do IO até 72h de uso - menor duração da necessidade de VM e oxigenioterapia - menor risco de pneumotórax
Ventilação mecânica (VM) convencional			- PIP 25-30 cm H ₂ O -PEEP 4-7 cmH ₂ O - FR 30-40 cpm - VC 6mL/Kg - Ti 0,35 – 0,4s	---
ECMO (Oxigenação por membrana extracorpórea)	- IO>40 por mais de 4h - PaO ₂ <40 mmHg não responsiva à terapia médica otimizada - disfunção ventricular direita ou necessidade contínua de inotrópicos devido ao agravamento da insuficiência respiratória ou da hipertensão pulmonar	---	- ECMO VV - ECMO VA (consoante a clínica do recém-nascido, a presença de falência cardíaca concomitante à insuficiência respiratória, as terapias anteriormente realizadas e os equipamentos disponíveis)	- taxa de sobrevivência de 94% - contraindicações absolutas: trissomia 13 e 18, malformações congénitas letais, lesão cerebral irreversível, hemorragia abundante e hemorragia intraventricular de grau III ou superior

Surfactante	- Entubação - FiO ₂ >50%	---	- lavagem broncoalveolar ou bólus - administração precoce - dose inicial de 200mg/Kg - Surfactante natural de porcino	- Lavagem broncoalveolar: reduz o risco combinado de morte e necessidade de ECMO - Bólus: reduz a dificuldade respiratória e a necessidade de ECMO
iON (Óxido nítrico inalado)	- IO >/= 25 - SAM com HTPPRN	---	- concomitante com ventilação de alta frequência - dose inicial de 20 ppm	- reduz necessidade de ECMO - reduz morte de recém-nascidos de termo e prematuros tardios com IR hipóxica ou com HTPPRN
SpO ₂ – Saturação periférica de oxigênio; SAM – síndrome de aspiração de mecônio; HTPPRN – Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido; FiO ₂ – Fração de oxigênio inspirado; PaO ₂ – Pressão parcial de oxigênio arterial; PaCO ₂ – Pressão parcial de dióxido de carbono arterial; PIP – Pico de pressão inspiratória; VM – Ventilação mecânica; PMVA – Pressão média da via aérea; IO – Índice de oxigênio; PEEP – Pressão expiratória final positiva; FR – Frequência respiratória; VC – Volume corrente; Ti – Tempo inspiratório; ECMO VV- ECMO com dois catéteres venosos; ECMO VA- ECMO com um catéter venoso e um catéter arterial; IR – Insuficiência respiratória;				

Capítulo 6

Conclusão

A síndrome de aspiração de mecônio (SAM) caracteriza-se pela presença de clínica de dificuldade respiratória num recém-nascido que, devido à presença de fatores stressores peri-parto, aspirou líquido amniótico meconial. Para o diagnóstico desta síndrome devem também estar presentes fatores como a necessidade de oxigenioterapia entre as primeiras 2 a 12 horas de vida (para manter uma saturação periférica de oxigénio superior a 92%) e alterações na radiografia do tórax. Sendo ainda essencial excluir malformações cardíacas e respiratórias e outras possíveis etiologias para a sintomatologia.

A SAM manifesta-se em 5% dos recém-nascidos que nascem com líquido amniótico meconial e associa-se a um importante impacto na morbimortalidade fetal a nível mundial, uma vez que é responsável por sequelas, predominantemente respiratórias e neurológicas, e por uma taxa de mortalidade de 5%. Assim vários estudos têm sido realizados com o objetivo de aumentar o conhecimento sobre a patofisiologia e os métodos de prevenção e tratamento que poderão ser úteis na abordagem desta síndrome. Vários avanços e retrocessos têm ocorrido no que diz respeito às técnicas preventivas e terapêuticas utilizadas. Pelo que é de extrema importância a compilação dos conhecimentos mais atuais, objetivo fulcral desta monografia, de forma a sabermos quais as técnicas atualmente mais recomendadas, quais as que já não se recomendam e quais as que estão em estudo.

No tópico da prevenção, as evoluções científica e clínica esclareceram que algumas das técnicas utilizadas no passado acabaram por se demonstrar ineficazes em estudos mais recentes e por isso foram excluídas das recomendações. Dentro destas encontram-se a sucção oro e nasofaríngea e a entubação e sucção endotraqueais. Contudo, existe uma exceção, os recém-nascidos não vigorosos que apresentam uma obstrução completa da via aérea devido à presença de mecônio, na qual a utilização das técnicas de entubação e sucção endotraqueais ainda é aconselhada. Por outro lado, existem técnicas investigadas que apesar de se terem demonstrado benéficas no controlo de determinados fatores de risco ainda não foram incluídas nas recomendações devido à falta de resultados estatisticamente significativos e da necessidade de atualização dessas mesmas

recomendações. Dentro destas encontram-se a indução do parto até às 41 semanas e 6 dias de gestação e a aminoinfusão.

No que diz respeito ao tratamento, a fisiologia da síndrome de aspiração de mecônio, para além de ainda carecer de uma maior clarificação, é complexa. Deste modo, as terapias utilizadas atualmente no tratamento da SAM são maioritariamente terapias de suporte, pelo que oferecer o suporte respiratório a um recém-nascido com esta síndrome é fulcral. Este suporte deve ser iniciado com recurso a oxigenioterapia ou ventilação com pressão positiva contínua, dependendo da preferência do profissional e da disponibilidade do equipamento, com o objetivo de alcançar uma saturação periférica de oxigénio entre 90 e 95%. Na ausência de melhoria clínica ou na presença de critérios de gravidade pode ser necessária a implementação de outro tipo de ventilação mecânica. Na maioria dos casos é oferecida a ventilação mecânica convencional, no entanto estudos comprovam que a ventilação de alta frequência oscilatória (VAFO) deve também ser ponderada nesta fase, uma vez que apresenta uma maior capacidade de melhoria da função pulmonar ao mesmo tempo que reduz a incidência das complicações associadas à ventilação mecânica convencional. Podem ainda ser iniciadas terapias adjuvantes ao suporte respiratório, nomeadamente o óxido nítrico inalado até uma dose de 20 ppm, o qual é mais eficaz quando realizado concomitante com a VAFO, e o surfactante exógeno, que deve ser iniciado com uma dose 200 mg/Kg de surfactante natural de porco. Contudo, em casos particulares todas estas técnicas podem não ser suficientes para a estabilização do recém-nascido e, por isso, torna-se necessário implementar a última linha terapêutica, a ECMO, devendo ser ponderado se esta é iniciada com recurso a dois catéteres venosos (ECMO VV) ou um catéter venoso e um catéter arterial (ECMO VA) de modo a evitar a posterior necessidade de conversão e as complicações a ela associadas. Em adição a estas terapias pode ainda ser necessário realizar suporte cardiovascular, através de fluidoterapia, inotrópicos e vasodilatadores, e é importante optar por um ambiente calmo, com poucos estímulos e que permita manter o recém-nascido numa temperatura neutra.

Para além das técnicas anteriormente mencionadas, foi também estudado o impacto da antibioterapia e dos corticoesteróides. Os antibióticos não são considerados úteis no tratamento desta síndrome. Os corticoesteróides ainda não são aconselhados por não se terem demonstrado eficazes na redução da mortalidade. Contudo, alguns estudos em recém-nascidos e em animais com SAM demonstraram benefício na sua utilização, sendo, por isso, necessários mais estudos que comprovem, com significado estatístico, a sua eficácia terapêutica na SAM ou a ausência dessa e que especifiquem os tipos de corticoesteróides que podem ser úteis. Adicionalmente, alguns estudos demonstraram

interesse no uso do decúbito ventral no tratamento de recém-nascidos com SAM ventilados, devido ao seu papel na terapia de adultos com clínica semelhante, contudo ainda são necessários mais estudos que comprovem a sua eficácia.

No que diz respeito às terapias dirigidas foram realizados alguns estudos, principalmente em animais, tendo por base os mecanismos patofisiológicos já conhecidos, nomeadamente a apoptose e a inflamação pulmonares e a diminuição da produção de surfactante. Assim, foi investigado o impacto de terapias com inibidores da enzima conversora de angiotensina, N-acetilcisteína, inibidores da ciclooxigenase-2, albumina intratraqueal, entre outros. Todas as terapias mencionadas demonstram-se benéficas nos modelos animais com SAM, contudo é essencial realizar estudos em humanos que comprovem os seus efeitos para que se possa garantir o seu papel no tratamento da síndrome.

Concluindo, futuramente devem ser realizados mais estudos clínicos randomizados em humanos que comprovem com significado estatístico a eficácia de algumas das técnicas mencionadas. Adicionalmente é essencial elaborar estudos que esclareçam os mecanismos patofisiológicos associados a esta síndrome, de modo a possibilitar o aumento da investigação na área das terapias dirigidas e, assim, permitir que no futuro seja possível atuar diretamente sob a lesão pulmonar induzida pelo mecônio e consequentemente diminuir o risco de evolução desfavorável e a morbimortalidade associada a esta síndrome. Para além disso, devem ser elaboradas recomendações e guidelines que orientem de uma forma clara e atualizada a abordagem dos recém-nascidos que se apresentam com síndrome de aspiração de mecônio ou com fatores de risco associados à mesma.

Esta monografia apresenta-se como um contributo para a abordagem dos recém-nascidos com síndrome de aspiração de mecônio, uma vez que, realiza uma compilação das terapias atualmente aconselhadas conjuntamente com os seus critérios de iniciação e os seus objetivos terapêuticos.

Capítulo 7

Bibliografia

1. Calkovska A, Mokra D, Calkovsky V, Matasova K, Zibolen M. Clinical considerations when treating neonatal aspiration syndromes. *Expert Rev Respir Med.* 2019;13(2):193–203.
2. Sayad E, Silva-Carmona M. Meconium aspiration. 2023 Apr. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;
3. Dini G, Ceccarelli S, Celi F, Semeraro CM, Gorello P, Verrotti A. Meconium aspiration syndrome: from pathophysiology to treatment. *Ann Med Surg.* 2024;86(4):2023–31.
4. Nangia S, Thukral A, Chawla D. Tracheal suction at birth in non-vigorous neonates born through meconium-stained amniotic fluid. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;6(6):CD012671.
5. Wei Q, Chen W, Liang Q, Song S, Li J. Effect of Endotracheal Suctioning on Infants Born through Meconium-Stained Amniotic Fluid: A Meta-analysis. *Am J Perinatol.* 2021;40(12):1272–8.
6. Olicker AL, Raffay TM, Ryan RM. Neonatal respiratory distress secondary to meconium aspiration syndrome. *Child.* 2021;8(3):246.
7. Dynamed. Meconium Aspiration Syndrome [Internet]. EBSCO Information Services. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/meconium-aspiration-syndrome>
8. Strand ML, Perlman JM. Contemporary management of infants born through meconium stained amniotic fluid. *Semin Perinatol.* 2022;46(6):151625.
9. Silveira SK, Júnior AT. Monitorização fetal intraparto. In: São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo). (Protocolo Febrasgo – Obstetrícia; nº 100/Comissão Nacional; Especializada em Assistência ao; Abortamento; Parto e Puerpério).; 2018.
10. Dynamed. Fetal Monitoring During Labor [Internet]. EBSCO Information Services. Available from: <https://www.dynamed.com/management/fetal-monitoring-during-labor>
11. Davis JD, Sanchez-Ramos L, McKinney JA, Lin L, Kaunitz AM. Intrapartum amnioinfusion reduces meconium aspiration syndrome and improves neonatal

- outcomes in patients with meconium-stained fluid: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;228(5):S1179-S1191.e19.
12. Huang HB, Zhu XY, Cheung PY. The evolution of approach in the resuscitation of neonates born with meconium-stained amniotic fluid: a tale of two countries, China and U.S.A., in the past 60 years. *Chinese J Contemp Pediatr.* 2023;25(3):229–37.
 13. Oliveira G, Albuquerque M, Miguel Cardoso B, Gaspar E, Costa R, Aguiar T, et al. Consenso “Reanimação do recém-nascido de termo na sala de partos” [Internet]. Sociedade Portuguesa de Neonatologia; 2012. Available from: <https://www.spneonatologia.pt/wp-content/uploads/2016/11/Reanimação-RN-Termo-Sala-de-Partos.pdf>
 14. Madar J, Roehr CC, Ainsworth S, Ersdal H, Morley C, Rüdiger M, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Newborn resuscitation and support of transition of infants at birth Resuscitation Introduction and scope. *Resuscitation.* 2021;161:291–326.
 15. Phattraprayoon N, Ungtrakul T, Tangamornsuksan W. The effects of different types of steroids on clinical outcomes in neonates with meconium aspiration syndrome: A systematic review, meta-analysis and grade assessment. *Med.* 2021;57(11):1281.
 16. Consenso Clínico “Transporte Neonatal” [Internet]. Sociedade Portuguesa de Neonatologia; 2018. Available from: https://www.spneonatologia.pt/wp-content/uploads/2018/05/Consenso_TronsPorte_Neo_2018_05_23.pdf
 17. Pandita A, Murki S, Oleti TP, Tandur B, Kiran S, Narkhede S, et al. Effect of Nasal Continuous Positive Airway Pressure on Infants With Meconium Aspiration Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2018 Feb 1;172(2):161–5.
 18. Yang G, Qiao Y, Sun X, Yang T, Lv A, Deng M. The clinical effects of high-frequency oscillatory ventilation in the treatment of neonatal severe meconium aspiration syndrome complicated with severe acute respiratory distress syndrome. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):560.
 19. Choi BH, Verma S, Cicalese E, Dapul H, Toy B, Chopra A, et al. Morbidity of conversion from venovenous to venoarterial ECMO in neonates with meconium aspiration or persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr Surg.* 2021;56(3):459–64.

20. Ng EH, Shah V. Guidelines for surfactant replacement therapy in neonates. *Paediatr Child Heal.* 2021;26(1):35–49.
21. Özdemir SA, Yilman Ö, Çalkavur Ş, Yildirim TG. Can surfactants affect mortality and morbidity in term infants with respiratory failure? *Turkish J Med Sci.* 2022;52(6):1779–84.
22. Iwatani S, Goto H, Saito T, Okutani T, Yoshimoto S. Therapeutic benefits of prone positioning in a newborn with meconium aspiration syndrome. *Pediatr Neonatol.* 2024;65(1):96–7.
23. Kopincová J, Mokrá D, Mikolka P, Kolomazník M, Čalkovská A, Bratislava I. N-Acetylcysteine Advancement of Surfactant Therapy in Experimental Meconium Aspiration Syndrome: Possible Mechanisms. *Physiol Res.* 2014;63(Suppl. 4):S629–42.