

ACTUALITĂȚI ÎN MANAGEMENTUL SINDROMULUI DE DETRESĂ RESPIRATORIE PRIN DEFICIT DE SURFACTANT LA LA NOU-NĂSCUT



Conf. Dr. Manuela Cucerea

U.M.F. Tg. Mureș

Disciplina Neonatologie

SDRDS - sinonime

- **sindrom de detresă respiratorie idiopatică**
- **boala membranelor hialine**
- **boala respiratorie de tip I**

- Cea mai importantă cauză de morbiditate și mortalitate perinatală la prematur (VG<32 săptămâni)

Incidența

- invers proporțională cu VG
- 91% la 23–25 săptămâni
- 88% la 26–27 săptămâni
- 74% la 28–29 săptămâni
- 52% la 30–31 săptămâni
- 1% la termen

EuroNeoStat 2006



- interesul pentru implementarea unor strategii de screening, prevenire și tratament al este major

Particularități ale sistemului respirator la nou-născut

	Nou-născut	Adult	Implicații clinice
Traheea	- mai puțin rigidă și mai mobilă - scurtă (4 cm la termen) - îngustă (4 mm la termen) - formă de pâlnie - unghiul de bifurcare mai larg, situat la nivelul T3	- rigidă, fermă - lungă - largă - unghiul de bifurcare la nivelul T4	- dificultăți de poziționare a SET - comprimarea căilor respiratorii (colabare)
Bronhii principale	țesut cartilaginos redus, sunt compliante	rigide, necompliante	colabare
Alveolele pulmonare	- număr mai redus - dimensiuni mai mici - pereții alveolari și capilari sunt mai groși - țesut de susținere mai abundent - distanța alveole-capilare mai mare mai ales la prematur	normale	difuzia este mai dificilă
Peretele toracic	- torace cilindric, coaste orizontalizate, cartilaginoase, flexibile - unghi de emergență al coastelor din CV – aproape 90° - mușchii intercostali hipotoni	unghi de emergență al coastelor din CV - 45°	- instabilitatea cutiei toracice - complianța crescută a cutiei toracice
Diafragul	- inserție orizontală - cupola mai puțin pronunțată - coastele inferioare se deplasează înăuntru în loc să ascensioneze	- inserție oblică - cupola pronunțată	- respirații ineficiente - respirație de tip abdominal

Mușchii intercostali



imaturi și servesc doar pentru stabilizarea peretelui toracic la nou-născut → nu pot fi utilizați în mod eficient pentru a suplimenta ventilația

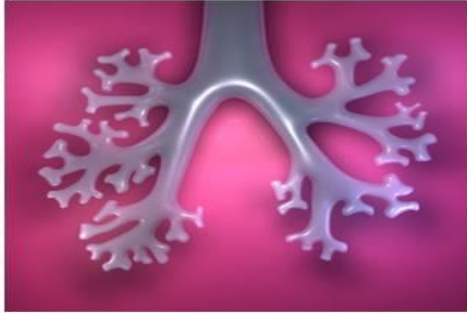


nou-născutul → vulnerabil la oboseala musculară
→ *apariția rapidă a insuficienței respiratorii*

Dezvoltarea aparatului respirator

- 1. faza embrionară - până în ziua 52**
- 2. faza pseudoglandulară - ziua 52 - săptămâna 16**
- 3. faza canaliculară - săptămâna 17-24**
- 4. faza de sac terminal - săptămâna 24 – 37**
- 5. faza alveolară - săptămâna 37 - 3 ani**

Dezvoltarea aparatului respirator săptămâna 8, 16, 17-24, 37



Săptămâna 17-24 - faza canaliculară: formarea unităților respiratorii terminale

- bronhiiolele respiratorii, sacii alveolari rudimentari, primii acini pulmonari
- debutează diferențierea epiteliului cuboid în celule de tip I și II și *sinteza surfactantului*

Săptămâna 24-37 - faza de sac terminal

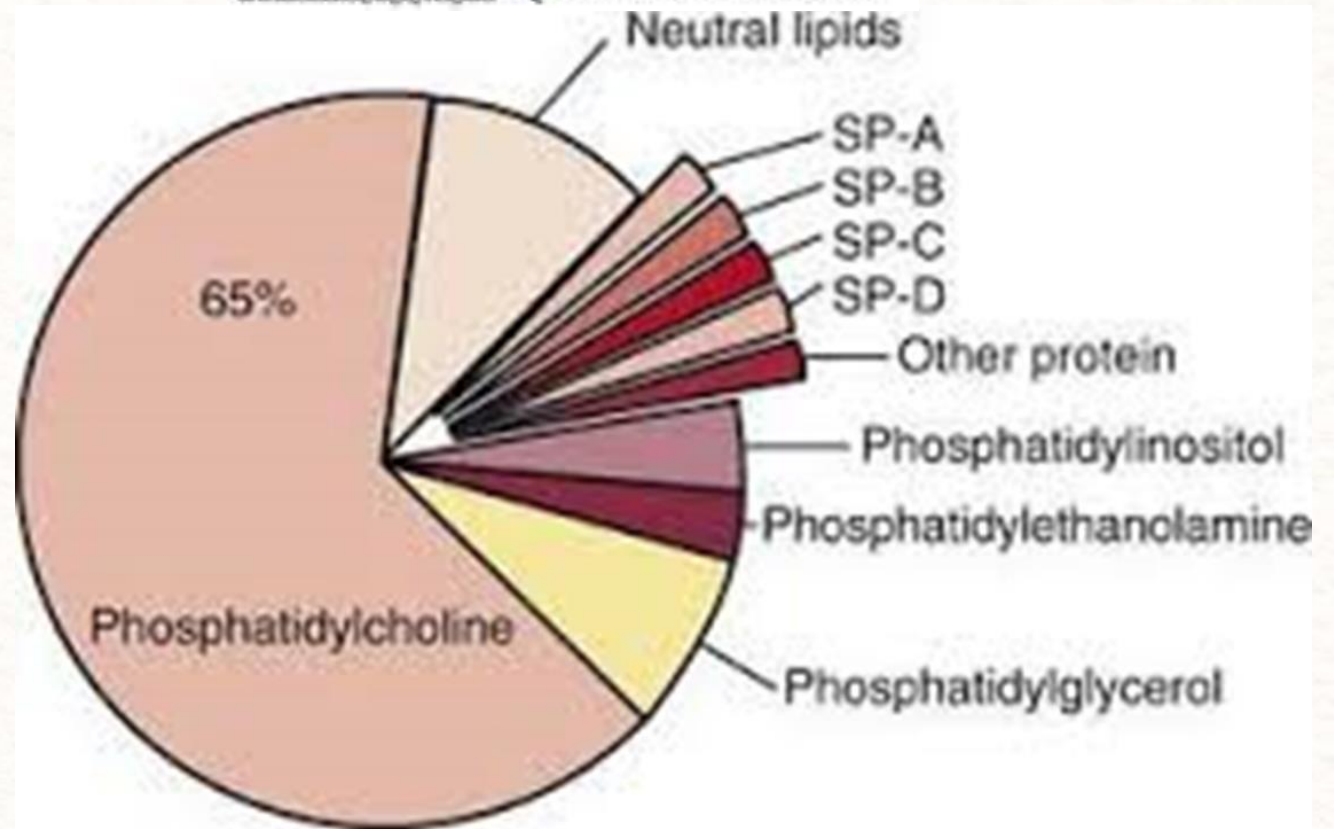
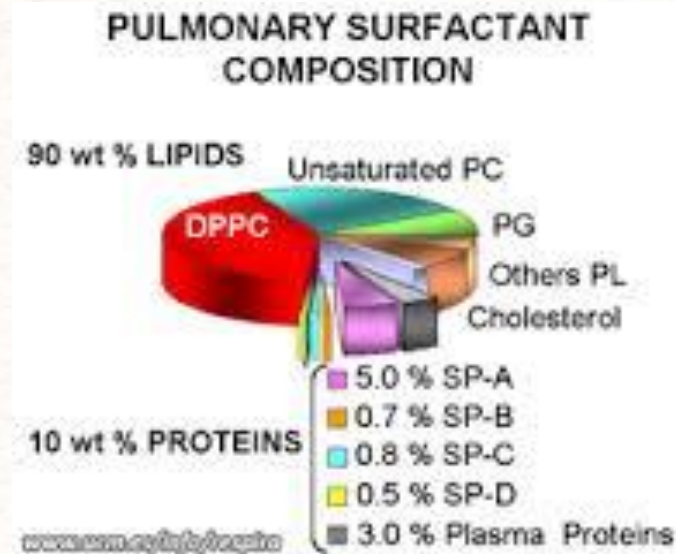
- reducerea țesutului conjunctiv de susținere, formarea de alveole, maturarea surfactantului
- suprafața de schimburi gazoase alveolo-capilară crește exponențial
- **Instituirea ventilație mecanice** → poate determina ruptura acinilor pulmonari și apariția *emfizemului interstițial*
- Incompleta invazie capilară determină *alterarea raportului ventilație/perfuzie* → contribuie la apariția bolilor parenchimotoase pulmonare, în special la *boala cu membrane hialine*

Surfactantul

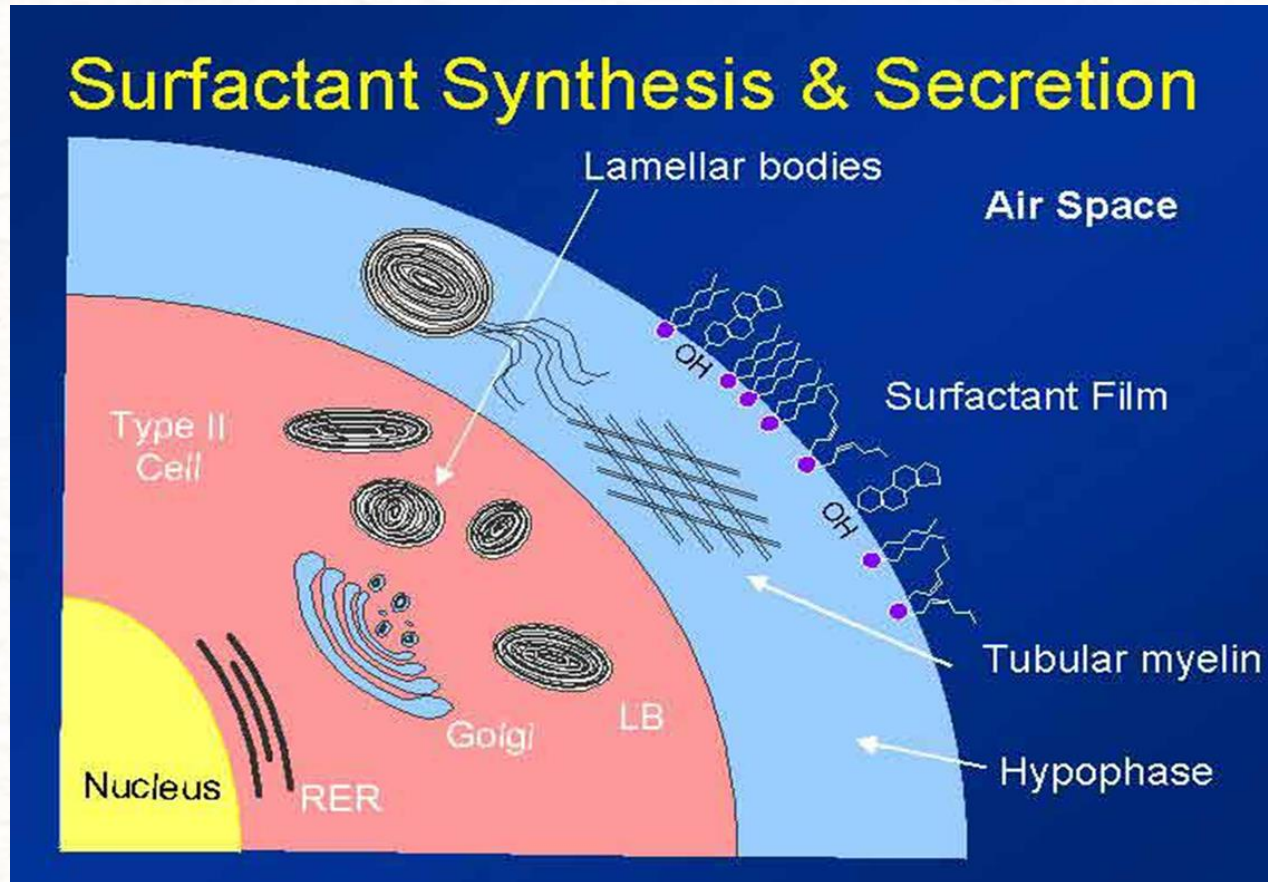
Fosfatidilcolină (dipalmitoilfosfatidilcolină) → formarea unui film la interfața aer-lichid → reduce *tensiunea de suprafață*

Proteinele SP-B și SP-C sunt hidrofobe → promovează adsorbția stratului de suprafață la interfața aer-lichid alveolar → reduc tensiunea superficială → cresc complianța pulmonară.

Proteinele SP-A și SP-D sunt hidrofile → sunt eliberate ca reactanți de fază acută în prezența agenților infecțioși → rol în apărarea gazdei la nivelul căilor respiratorii superioare



Pneumocitele de tip 2



- *Sinteza surfactantului* începe în 20-a săptămână de sarcină → se accelerează treptat după săptămâna 24 → secretat după săptămânile 28-30 de gestație
- *Nivelul optim* al secreției de surfactant matur este atins *după 35 săptămâni* gestaționale → ceea ce corespunde unui raport lecitină/sfingomielină de 2:1, caracteristic plămânului matur
- *Timp de înjumătățire* de 5-10 ore, fiind metabolizat și/sau reabsorbit în structurile lamelare de către pneumocitele de tip II

Surfactantul



Kurt von Neergaard

- 1929 → Kurt von Neergaard a sugerat că tensiunea superficială joacă un rol în elasticitatea pulmonară



Richard Pattle, Mary Ellen Avery

- mijlocul anilor 1950, Pattle și colab. → a descris prezența unui strat subțire care căptușește suprafața alveolară a plămânilor, cu proprietatea de a reduce tensiunea de suprafață în timpul ciclului respirator
- 1959, Mary Ellen Avery și Jere Mead → au demonstrat că boala membranelor hialine este cauzată de lipsa de **surfactant**, elucidând astfel etiologia acestei boli neonatale

Integration means another race has the right to enjoy the same poor service and bad food the rest have been given all these years.

The Russ

Russell County's Only Daily Paper

VOL. XXXIII — NO. 185

Jackie Gives Birth To Son Prematurely

Wife of President Rushed to Hospital

OTIS AIR FORCE BASE, Mass. (UPI) — Mrs. Jacqueline Kennedy, wife of the President, gave birth today to a four-pound 10½ ounce boy at the Otis Air Force Base Hospital.

BABY BOY, five and one-

Kennedy was in good condition. **THE CHILD** was the third born to President and Mrs. Kennedy and their second boy. Salinger reported that Mrs. Kennedy had gone from the Kennedy's rented summer home to a stable area owned by the Kennedy family. Oaterville about 11 a.m.



PATRICK BOUVIER KENNEDY
AUGUST 7, 1963 — AUGUST 9, 1963

- Decesul lui Patrick Kennedy - fiul președintelui Statelor Unite ale Americii John F Kennedy - prin boala membranelor hialine în anul 1963 → a determinat sensibilizarea opiniei publice → a stimulat cercetările pentru găsirea tratamentului adecvat
- Prima utilizare clinică a surfactantului exogen pentru tratamentul detresei respiratorii prin deficit de surfactant a fost descrisă de **Tetsuro Fujiwara** și colab. în 1980
- Surfactantul administrat exogen poate fi **natural** sau **sintetic**
- **Produsele naturale** de surfactant sunt obținute din extract de **plămân porc** (Poractant alpha – CUROSURF) sau **bovin** (Beractant – SURVANTA) și conțin numai proteine SP B și SP-C.
- **Surfactanții sintetici** inițiali (EXOSURF) conțin numai fosfolipide, fără proteine, în schimb produsele noi includ proteine recombinante sau analogi proteici (SURFAXIN)

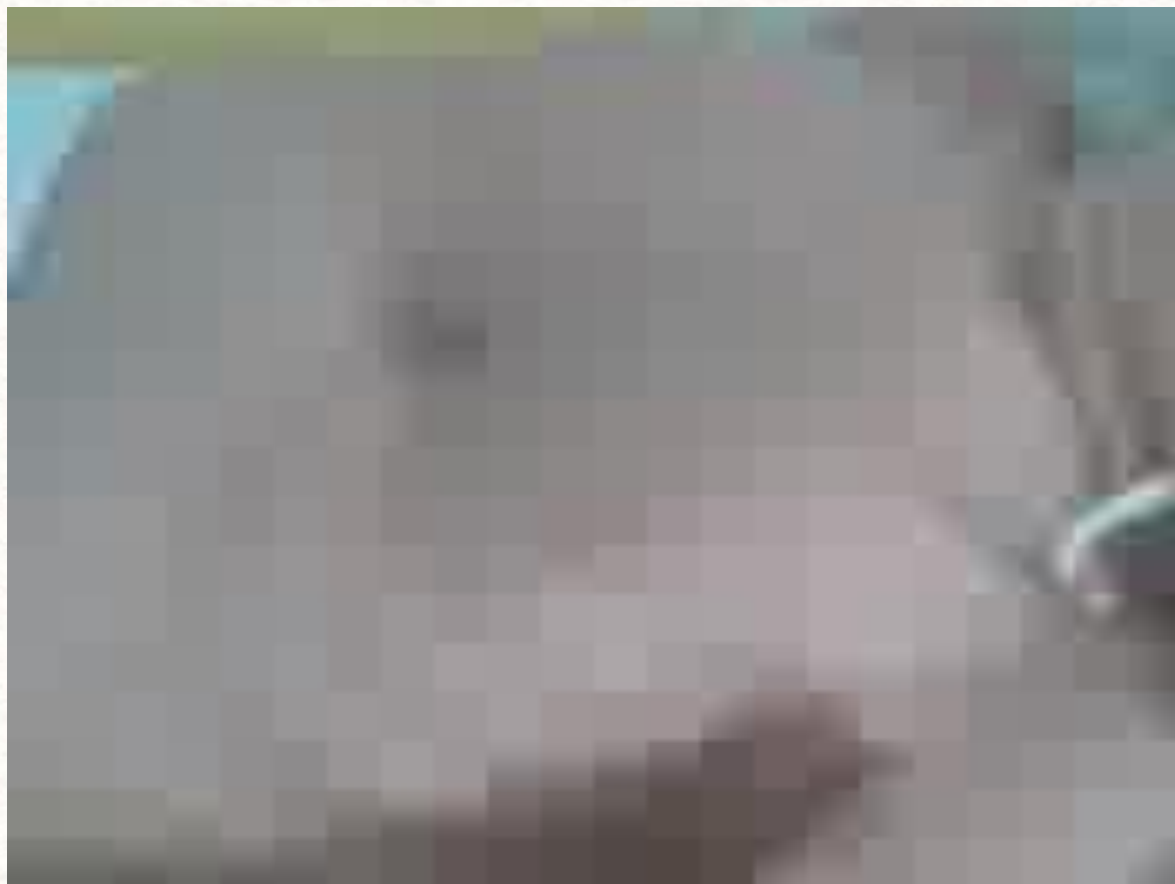
Rolul surfactantului

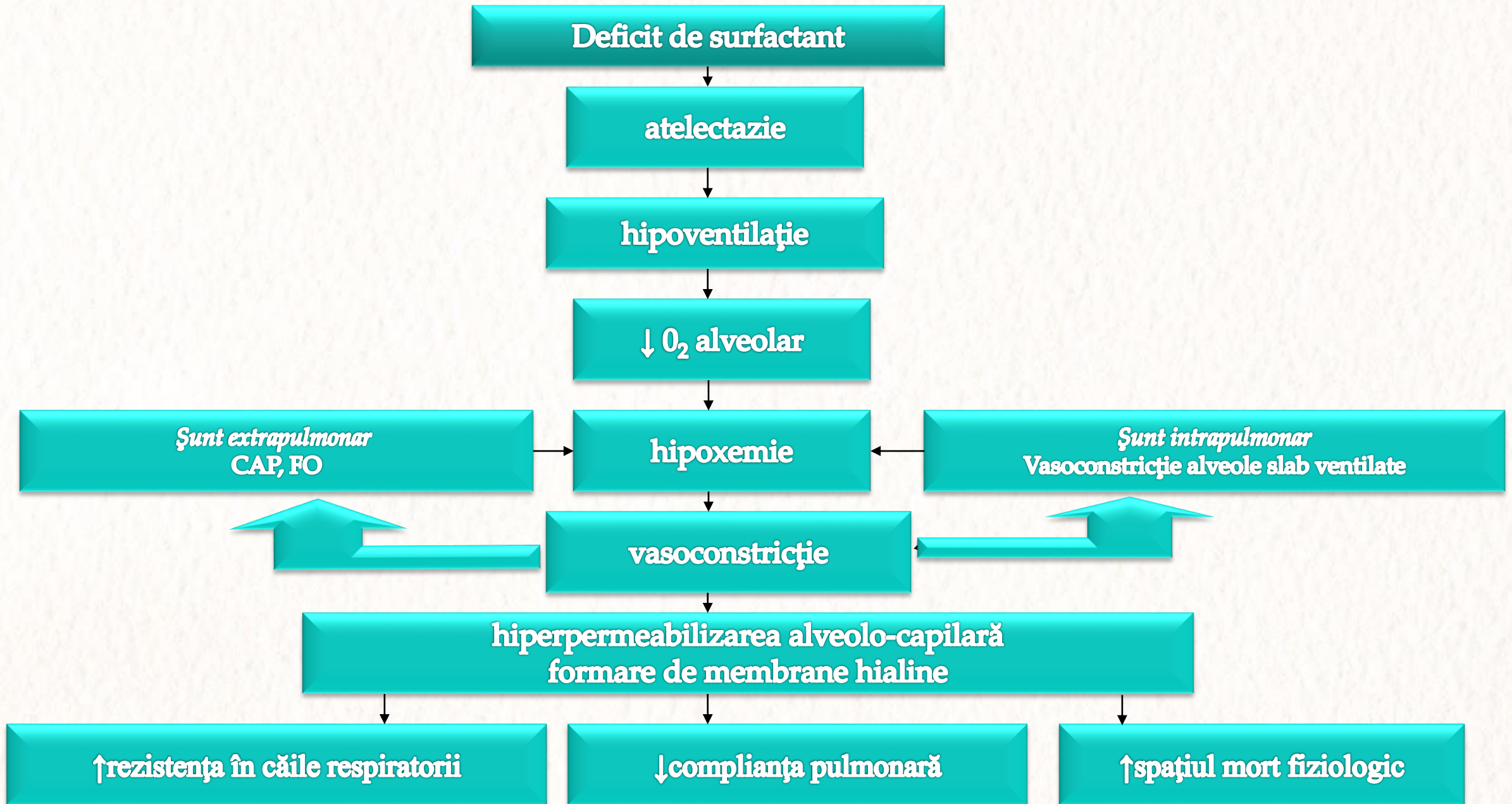
- previne colapsul alveolelor → reduce astfel efortul necesar pentru destinderea plămânului în timpul inspirației, permițând astfel schimburile gazoase
- îmbunătățește circulația capilară → normalizează raportul ventilație/perfuzie
- protejează țesutul alveolar împotriva barotraumei
- ajută la evacuarea lichidului pulmonar → îmbunătățește clearance-ul bronșic
- acționează ca o barieră față de agenți inhalatori
- stabilizează căile respiratorii
- are proprietăți imunomodulatoare



SDRDS - boala plămânilor imaturi și a deficitului primar de surfactant

- insuficiență pulmonară care debutează la sau imediat după naștere
- **debut** în primele 4-6 ore de viață, cu atingerea maximă a severității până la 48 de ore de la naștere și rezoluție la supraviețuitori la 48-96 ore de viață
- caracterizată **clinic** prin tahipnee, dispnee (tiraj inter/subcostal, retracții sternale), geamăt expirator și cianoză centrală
- **radiologic** → scăderea transparenței pulmonare → prin opacități cu *aspect reticulogranitat* sau de *geam mat*, *diminuarea progresivă a distingerii conturului siluetei cardiace* și *prezența bronhogramelor aeriice*
- *fiziopatologic* → complianță pulmonară scăzută și atelectazie importantă la sfârșitul expirului → datorită sintezei anormale (calitativ și/sau cantitativ) de surfactant





Tablou clinic

Alte semne:

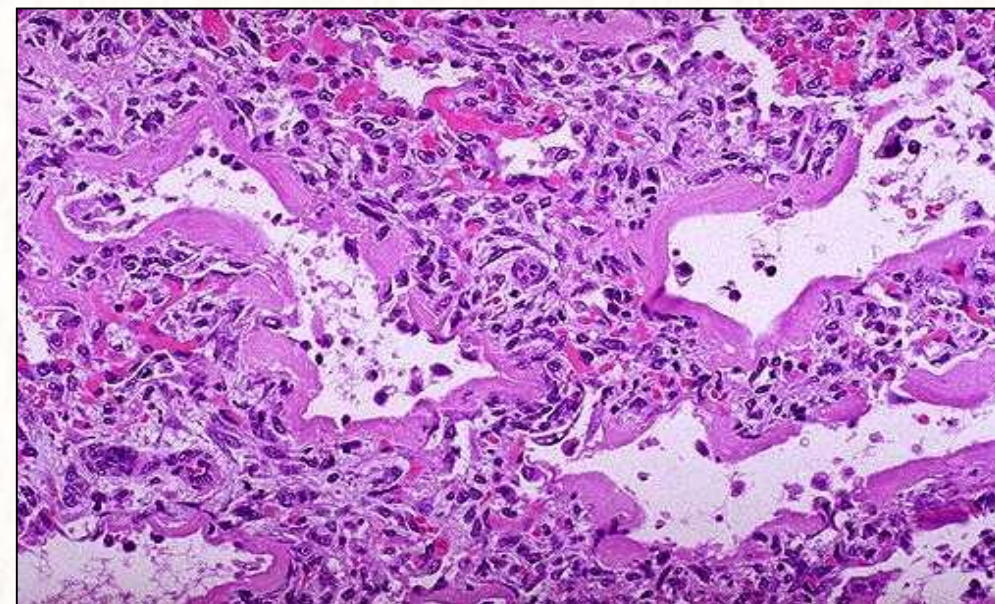
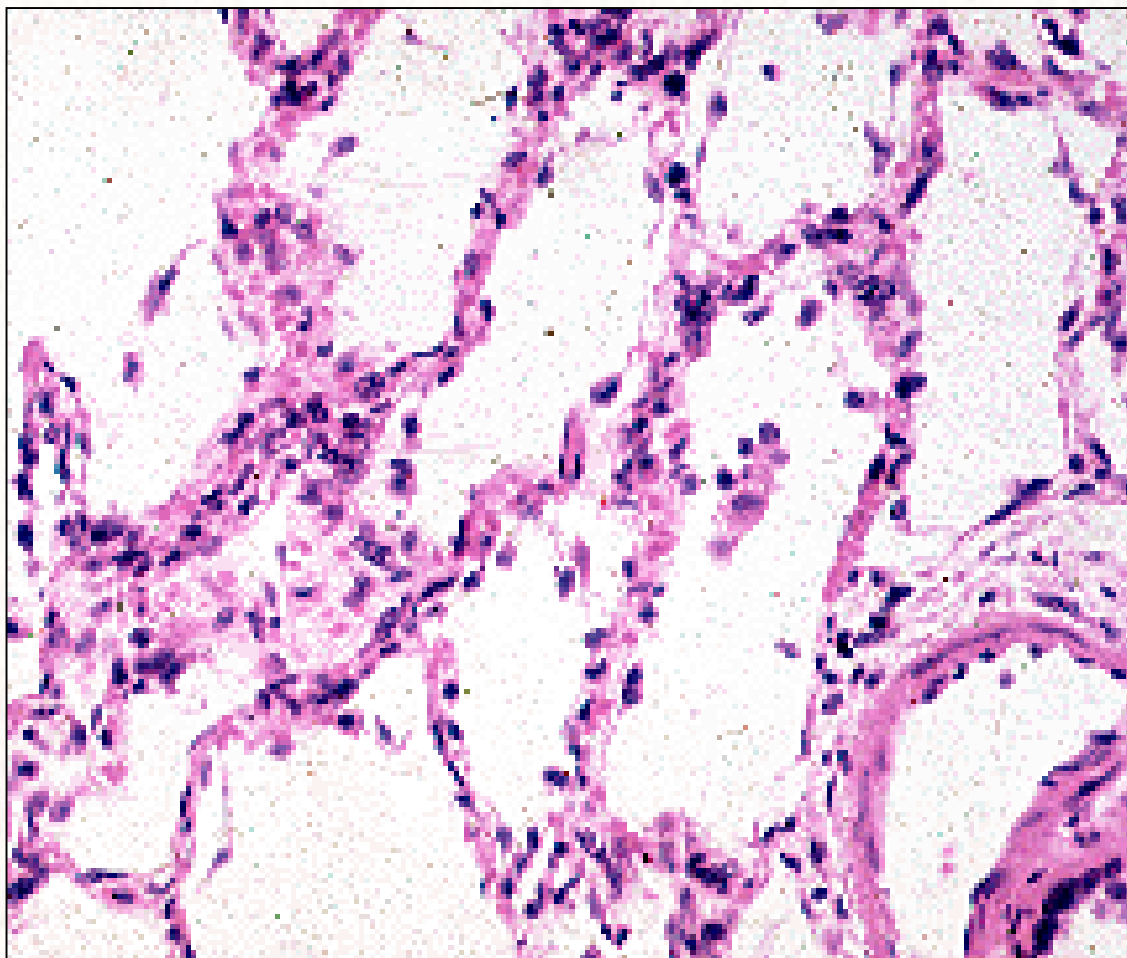
- *tulburări hemodinamice*
- **hipotensiune** arterială- apare datorită hipoxiei, acidozei, hipovolemiei, presiunii mari de ventilație (↓ întoarcerea venoasă și DC). Hipotensiunea predispune la acidoză → ↑RVP, favorizează apariția HIV, EUN, IR
- **oligurie**
- **tulburări de ritm cardiac**
- **edeme**
- *tulburări neurologice*: hipo/hipertonie (poziție de batracian), tulburări respiratorii - bradipnee, crize de apnee
- *tulburări de termoreglare*: hipotermie
- *tulburări digestive*: hepatosplenomegalie (IC, sepsis), tranzit intestinal diminuat, reziduu gastric, icter

Tablou radiologic



Anatomie patologică

plămân normal vs plămân cu BMH



Studii clinice

Surfactant natural vs sintetic

- O metaanaliză a arătat că acțiunea surfactantului natural este mai rapidă, permițând înțărirea de suportul ventilator mai devreme comparativ cu surfactantul sintetic, iar ratele barotraumei (RR 0.63; 95% CI 0.53-0.75) și mortalității neonatale (RR 0.87; 95% CI 0.76-0.98) sunt mai reduse

(Soll R, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2001; 2: CD000144.)

Profilaxie vs tratament

- studiile inițiale au sugerat că administrarea profilactică de surfactant prin intubație la sala de naștere are rezultate superioare administrării curative
- mai multe studii recente sugerează că stabilizarea inițială prin recrutare alveolară (prin aplicarea de CPAP) și tratamentul cu surfactant *doar* la copiii care dezvoltă probleme respiratorii este mai eficientă decât abordarea mai agresivă. (Bahadue FL, Soll R: Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2012 Nov 14; 11:CD001456. DOI: 10.1002/14651858.CD001456.pub2.)

Strategii terapeutice și ventilatorii - trenduri

Intubația endotraheală (surfactant) și ventilația mecanică invazivă (convențională, ventilația cu frecvență înaltă) → abordare, deși salvatoare → factor major predispozant pentru complicații, în special pentru boala pulmonară cronică

Ventilație precoce cu presiune pozitivă continuă (CPAP) la sala de naștere, administrarea profilactică de surfactant la prematurii cu VG <26 săptămâni urmată de extubare precoce și CPAP (INSURE)

CPAP, administrare curativă de surfactant în primele 2 ore de viață, extubare precoce urmată de CPAP

utilizarea celei mai mici concentrații de O_2 care să mențină saturațiile hemoglobinei în O_2 (SaO_2) între 85% - 92%.

DUNN Vermont Oxford network study group

	Prophylactic Surfactant &Ventilate	Prophylactic Surfactant &Extubate to CPAP	Initiate CPAP rescue surfactant
N	209	216	223
Intubated (%)	99	99	18
Surfactant (%)	99	98	15
Death (%)	7	7	4
Death or BPD (%)	36	29	30

Dunn Paediatrics 2011

MANAGEMENT - TRATAMENT

Recomandări

EUROPEAN CONSENSUS GUIDELINES ON THE MANAGEMENT OF RDS 2013

**MANAGEMENTUL SINDROMULUI DE DETRESĂ RESPIRATORIE PRIN DEFICIT DE
SURFACTANT, ROMÂNIA 2011 – ghid național**

TRATAMENT

Profilactic-antenatal

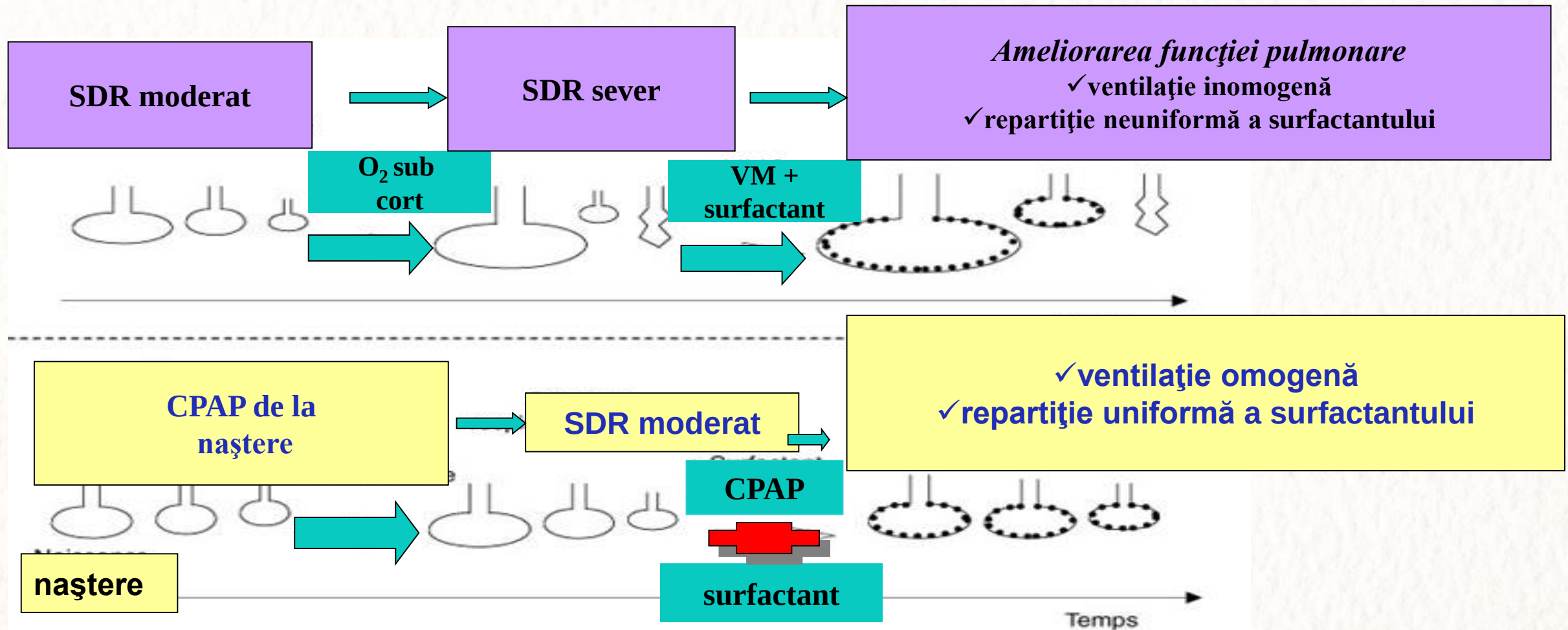
- **transferul gravidei** cu amenințare de naștere prematură → maternitate de nivel III conform legislației în vigoare privind regionalizarea asistenței materno-infantile
- **temporizarea nașterii premature** în cazul ruperii premature a membranelor (RPM) înainte de travaliu → administrarea *medicației tocolitice* (Gynipral, Tractocile) pe termen scurt → permite instalarea efectului corticoizilor administrați antenatal (peste 24 ore de la administrare) și/sau transferul in utero
- **administrarea de antibiotice** la gravida cu RPM → scade riscul de naștere prematură, mortalitatea și morbiditatea neonatală (Eritromicină 4x500 mg, amoxiclav)
- **corticoterapie antenatală** - ↓ riscul de moarte neonatală, HIV, LPV, EUN
- ✓ *dexametazonă* 4 doze de 6 mg la 12 ore interval → scade severitatea BMH și reduce incidența complicațiilor prematurității, dar poate ↑ rezistența la insulină
- Momentul optim al nașterii > 24 h și < 7 zile după corticoterapie

TRATAMENT

Resuscitarea la naștere

- **se utilizează cea mai mică concentrație de O_2** care determină răspuns cardiac → ↓ vasoconstricția cerebrală
- administrarea de oxigen 100% → determină ↓ fluxului sangvin cerebral (FSC) la 2 ore de viață
- reanimarea cu $FiO_2 < 100\%$ → ↓ stressul oxidativ, ↓ nevoia de oxigen și ↓ incidența bronhodisplaziei pulmonare (BPD)
- se recomandă stabilizarea prematurilor cu SDRDS și **cu respirații spontane** prin administrarea de CPAP-PEEP 5-6 cm H_2O utilizând resuscitatorul cu piesă în T
- **CPAP precoce pe mască** (recrutare alveolară) la sala de naștere → stabilizarea căilor respiratorii, deschiderea alveolelor la toți nou-născuții cu **VG < 30 săptămâni** care respiră spontan și nu au criterii clinice de intubație și ventilație mecanică dacă este indicată ventilația cu presiune pozitivă → utilizare de PIP scăzut → evitarea barotarumei
- în cazul prematurilor cu SDRDS cu **respirație spontană inefficientă** se recomandă administrarea, înainte de inițierea CPAP, unei singure inflări respiratorii susținute
- **monitorizarea SaO_2 prin pulsoximetrie** → evitarea hiperoxiei → SaO_2 în perioada de tranziție 50-80%

CPAP în sala de naștere strategie convențională/strategie «preventivă»



TRATAMENT

Măsuri generale

- **Asigurarea confortului termic** (incubator cu servovontrol)
- **Monitorizarea parametrilor vitali** (frecvență respiratorie, cardiacă, tensiune arterială, temperatură, saturația în O_2 a oxihemoglobinei, diureză, glicemie, electroliți, hemoglobină)





Tratamentul etiologic

administrarea de surfactant exogen

a. profilactic:

- se recomandă administrarea de *surfactant profilactic* (în primele 15 minute de viață, după echilibrare) tuturor prematurilor cu **VG < 26 săptămâni**
- se recomandă administrarea profilactică de surfactant la prematurii cu **VG >26 săptămâni** dacă aceștia necesită *intubație endotraheală* la naștere sau *mama nu a primit corticoizi prenatal*
- se recomandă când este posibil (în funcție de starea clinică) → *extubarea imediată sau precoce* → **CPAP** prematurilor cu risc crescut de SDRDS cu VG < 30 săptămâni după administrarea profilactică a surfactantului
- Studii randomizate (INSURE) arată că această conduită - intubație-surfactant-extubație la CPAP - scade necesitatea VM

Tratamentul etiologic administrarea de surfactant exogen

Terapeutic

- ❖ se recomandă *administrarea de surfactant curativ precoce* → în primele 2 ore de viață în cazul
 1. prezenței semnelor de SDRDS
 2. radiografiei toracice care exclude altă patologie
 3. FiO_2 -ul necesar crește
- ❖ **repetarea administrării de surfactant** la prematurul cu SDRDS dacă:
 1. persistă nevoia crescută de oxigen (FiO_2) > 30% și de VM (presiunea medie – MAP - peste 7 cm H₂O)
 2. necesită FiO_2 > 50% cu suport CPAP de 6 cm H₂O
 3. prematurul ventilat cu suport CPAP necesită VM

Tratamentul etiologic **administrarea de surfactant exogen**

Preparate:

Survanta (extract natural de plămân bovin) - **Beractant**

- Doza este de 100 mg/kgc/doză (4 ml/kg)
- se administrează endotraheal în doze fracționate, urmate de ventilație cu balon prin sonda endotraheală timp de 30 secunde între administrări

Curosurf (extract natural de plămân porc) - **Poractant alfa**

- Doza este de 100-200 mg/kg (1,25-2,5 ml/kg/doză)

Exosurf (surfactant sintetic)

- Doza este de 5 ml/kg

Administrarea de surfactant

- Strategia **INSURE** (**IN**tubation, **SUR**factant, **EX**tubation) → se remarcă prin timpul scurt de intubare pentru administrarea surfactantului, urmată de detubare imediată și suport respirator nazal, fiind utilizată pe scară largă în întreaga lume în ultimul timp
- Studiile clinice randomizate, au arătat că această tehnică fost asociată cu o **nevoie semnificativ redusă de ventilație mecanică** (RR 0,67; 95% CI 0.57-0.79) și o **nevoie redusă de oxigen** la 28 de zile postnatal

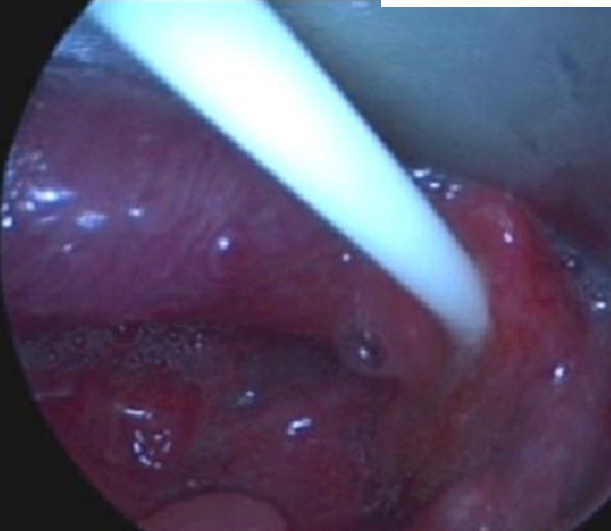
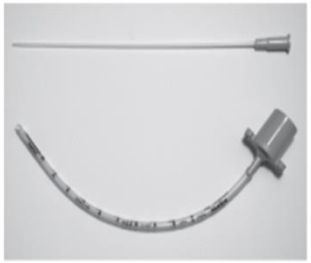
Complicațiile administrării de surfactant

- hipoxie
- hipotensiune
- hemoragie pulmonară
- înfundarea sondei de intubați

Terapia non-invazivă cu surfactant MIST/NIST/LISA

Less Invasive Surfactant Administration

Minimally Invasive Surfactant Therapy





Atropina 0.025 mg/Kg iv.

Fentanyl 4 mcg/kg iv.

Caffeine DA 20 mg/Kg iv., apoi 7.5–10 mg/Kg/zi

LISA/MIST

	LISA Vienne¹ Klebermass- Schrehof	AMV² Herting Team	Take Care³ Kanmaz	MIST/Hobart Dargaville⁴	SONSURE Aguar et Vento
Timp adm	2 - 5 minute	Bolus lent 1 - 3 minute	Bolus lent 30 - 60 sec	3-4 bolusuri 15-30 sec	Bolus lent 1 - 3 minute
Pensa Magill	da	da	nu	nu	da
Doza	200 mg/kg	100 mg/kg	100 mg/kg	100-200 mg/kg	100 mg/kg
Cateter	4-Fr tub gastric	4-5 Fr tub gastric	5 Fr tub gastric	16-G Angiocateter	4-Fr tub gastric
Sedare	Aucune	Atropine Sedation: optional	Aucune	Sucrose	Atropine

1 Klebermass-Schrehof et al., Neonatology. 2013 Feb 22;103(4):252-258

2 Göpel et al., Lancet 2011; 378:1627-1634

3 Kanmaz et al., Pediatrics 2013 Feb;131(2):e502-9

4 Dargaville et al., Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013;98:F122-F126

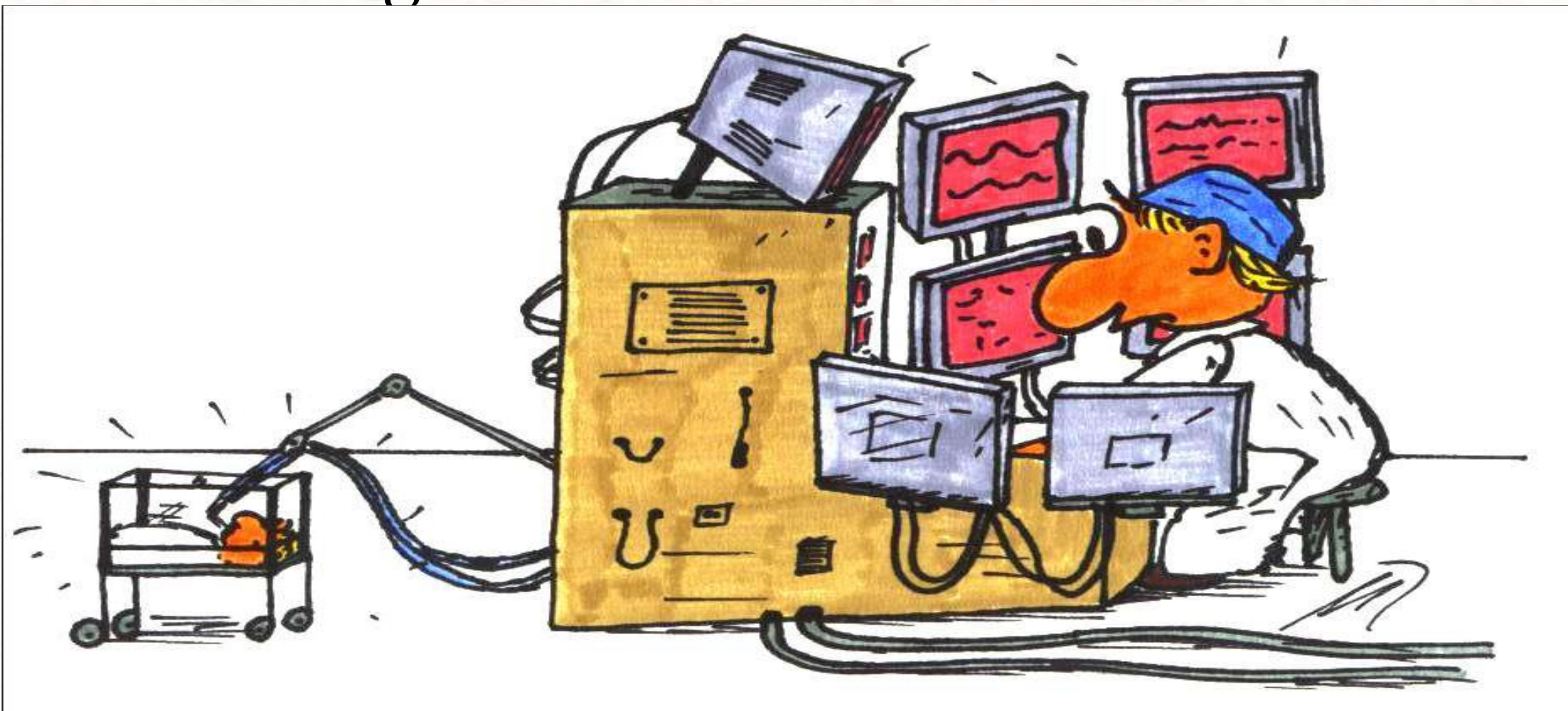
5 Aguar et al., Acta Paediatrica 2014

Impactul LISA asupra VM

	LISA Vienne ¹		AMV ²	Take Care ³		MIST Dargaville ⁴	
VG	23-25 AG	26-27 AG	26-28 AG	<28AG	<32AG	25-28AG	29-32AG
VG (Mean)	24.2 ±0.8	26.5 ±0.5	27.6 ±0.8	na	28.0±2	27(26-28)	30(29-31)
GN (g)	665 ±120	884 ±180	975 ±244	1093±270		880 (770-1030)	1670 (1490-1790)
Nevoia de VM la 72h(%)	23 vs 52 (p <0.001)		28 vs 46 (p=0.0008)	32 vs 52 (p=0.02)	30 vs 45 (p=0.02)	32 vs 68 (p=0.001)	22 vs 45 (p=0.057)
(BDP)-Mortalitate (%)	40,1 vs 50,5 (p=0.03)		14 vs 15 (NS)	-	22 vs 32 (NS)	32 vs 37 (NS)	0 vs 5.4 (NS)
Mortalitate (%)	68,1 vs 42,6 (p=0.001=	84,8 vs 82,2 (NS)	7 vs 5 (NS)	-	16 vs 13 (NS)	2.6 vs 7.3 (NS)	0 vs 1.8 (NS)
	Supraviețuire	Supraviețuire					



Strategii ventilatorii în SDR “trend-uri”



OXIGENOTERAPIE

- **Oxigenoterapie:** O₂ administrat *încălzit și umidifiat* (gazul uscat și rece determină pierderi de căldură și lezarea căilor respiratorii) - pe *maskă, cort cefalic, CPAP* (ventilație cu presiune pozitivă continuă pe furculiță nazală), ventilație asistată tip *IPPV* (ventilație cu presiune pozitivă intermitentă) sau cu *frecvență înaltă* HFV
- Oxigenoterapia trebuie astfel condusă încât PaO₂ să se mențină între **50-70 mmHg** în sângele arterial, iar SaO₂ prin pulsoximetrie să fie > 88% - 93%
- conducerea tratamentului cu O₂ se efectuează cu stricta monitorizare a gazelor sanguine, impunându-se scăderea rapidă a concentrației de O₂ administrate pentru evitarea complicațiilor
- administrarea nerestricționată și nemonitorizată a oxigenului poate fi periculoasă prin efectele secundare ale hiperoxiei (ROP, BPC, injurie cerebrală, EUN)
- evitarea perioadelor de hiperoxie după administrarea surfactantului prin reducerea imediată a FiO₂ (risc de hemoragie intraventriculară)
- evitarea fluctuațiilor SpO₂ la prematurul care necesită oxigenoterapie → episoadele de hipoxie-hiperoxie repetate pot fi periculoase fiind asociate cu creșterea incidenței ROP

OXIGENOTERAPIE

CPAP curativ

❑ inițierea suportului CPAP la prematurii cu:

- ✓ necesar de oxigen cu FiO_2 sub 40% pentru menținerea $\text{SpO}_2 > 85\%$ și/sau $\text{PaO}_2 > 50 \text{ mmHg}$
- ✓ $\text{PaCO}_2 > 55\text{-}60 \text{ mmHg}$
- ✓ tiraj (retracții)
- ✓ tahipnee
- ✓ geamăt expirator
- ✓ radiografia toracică sugestivă pentru SDRDS

❑ inițierea suportului CPAP începând cu PEEP de 5-7 cm H₂O

❑ se recomandă creșterea presiunii CPAP cu 1-2 cm H₂O până la maxim 8-10 cm H₂O dacă:

1. este necesar un $\text{FiO}_2 > 40\%$ dar $< 60\%$
2. radiografia toracică arată volum pulmonar mic și/sau atelectazie

OXIGENOTERAPIE

CPAP curativ

❑ suportul respirator tip CPAP

- ✓ îmbunătățește *oxigenarea*
- ✓ stabilește și menține volumul rezidual funcțional
- ✓ îmbunătățește complianța pulmonară
- ✓ regularizează și scade frecvența respiratorie
- ✓ reduce efortul respirator
- ✓ previne epuizarea

❑ **canulele (prongs-urile) binazale scurte** → sunt mai eficiente în administrarea CPAP decât canula (prong-ul) nazală unică sau canulă nazofaringiană → evită turbulența aerului și au rezistența scăzută la flux

❑ **utilizarea mășcuței nazale** alternativ cu canulele nazale poate preveni leziunile nazale ce apar după utilizarea îndelungată doar a canulelor nazale și invers

❑ **utilizarea de canule și mășcuțe nazale** cu dimensiuni corespunzătoare greutateii prematurului → mășcuțele/canulele nazale prea mari cresc riscul de leziuni nazale iar cele prea mici nu permit administrarea constantă a presiunii pozitive continue dorite în căile aeriene

❑ se poate utiliza presiune pozitivă intermitentă sau sincronizată nazal (NIPPV/NSIMV)











OXIGENOTERAPIE

Ventilație mecanică (VM)

- **Indicațiile ventilației mecanice**

- ❖ apnee severă (neresponsivă la stimulare sau la ventilație manuală)
- ❖ $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$ sau $\text{SpO}_2 < 90\%$, $\text{FiO}_2 > 50\%$
- ❖ $\text{PaCO}_2 > 55\text{-}60 \text{ mmHg}$, $\text{pH} < 7,25$
- ❖ CPAP neresponsiv la presiune de 8-10 cmH_2O
- ❖ creșterea efortului respirator (tiraj marcat, geamăt expirator continuu, bătăi ale aripilor nazale)
- ❖ VG < 27 săptămâni, fără corticoizi administrați antenatal

OXIGENOTERAPIE

Ventilație mecanică (VM)

- toate modalitățile de VM pot induce *leziuni* ale țesutului pulmonar!
- Strategia ventilatorie *trebuie individualizată!!!!*
- se recomandă *ajustarea periodică* a parametrilor ventilatori pentru a menține un volum tidal (VT) și minut-volum optime la presiuni minime (VT → 4-7 ml/kg) → evitarea hiperdistensiei și atelectaziei
- *se evită aspirarea frecventă* pe SET ↔ variațiile de presiune din timpul aspirării endotraheale afectează ventilația nou-născutului → pot determina colabarea și lezarea alveolară în timpul deconectării de la ventilator
- după aspirarea secrețiilor sunt necesare ajustări frecvente ale FiO₂ și uneori și ale suportului presional → observarea nou-născutului până la stabilizarea SpO₂

OXIGENOTERAPIE

Ventilație mecanică (VM)

Reducerea perioadei de VM invazivă

- Se pot considera ca acceptabile valori ale PaCO_2 de 55-60 mmHg (hipercapnia permisivă) la prematurii cu GN <1200g în timpul VM
- Se poate considera rezonabilă hipercapnia moderată (55-60 mmHg) la un $\text{pH} \geq 7,22$ în timpul procesului de *înțărare* de pe ventilator
- evitarea hipocapniei pe durata VM → hipocapnia se asociază cu risc crescut de boala pulmonară cronică (BPC) și leucomalacie periventriculară (LPV)
- sa ia în considerare detubarea și trecerea din modul convențional la CPAP la o presiune medie în căile aeriene (MAP) de 6-7 cm H_2O
- după extubare se recomandă administrarea CPAP cu PEEP egal cu MAP-ul anterior extubării → scade necesitatea reintubării
- Se poate indica inițierea administrării de **Miofilin/Cafeină**
 1. la prematurii în perioada/ziua înțărării de pe ventilator
 2. la toți prematurii cu suport respirator CPAP sau NIPPV cu risc crescut de a fi (re)intubați
 - o Metilxantinele → ↓ frecvența crizelor de apnee prin stimularea centrului respirator, antagonizarea adenozei (neurotransmițător ce cauzează depresia respiratorie) și îmbunătățirea contractilității diafragmatice
 - o utilizarea Cafeinei scurtează perioada de înțărare de pe ventilator → reducând astfel și incidența BPC iar pe termen lung se constată reducerea mortalității și ratelor paraliziei cerebrale și întârziere cognitivă

Strategii ventilatorii în SDRDS

Modalități de ventilație		
Convențională/ invazivă	Caracteristici	Indicații/ recomandări
IPPV	Ventilatorul administrează intermitent un număr setat de inflații nesincronizat cu respirațiile spontane	Util în faza inițială a SDR și/sau dacă nou-născutul nu prezintă respirații spontane suficiente/eficiente
SIMV	Ventilatorul administrează un număr setat de inflații sincronizat cu respirațiile spontane (trigger-ul este inspirul nou-născutului)	Util în perioada de recuperare din SDR și de înțărcare de pe ventilator
ASSIST	Ventilatorul susține sincron un număr setat din respirațiile spontane (trigger-ul este inspirul nou-născutului)	Util când nou-născutul necesită susținere respiratorie completă dar prezintă respirații spontane suficiente/eficiente
Neinvazivă		
CPAP nazal	Asigură o presiune pozitivă continuă în căile respiratorii	SDR ușor-moderat necesar FiO ₂ < 60% PaCO ₂ < 55-60 (pH peste 7,25) După detubare
SIMV/IPPV nazal	La fel ca VM modul SIMV/IPPV endotraheală dar administrare prin prongs-uri nazale	
Indicații ale VM invazive ^[1-6]	- insuficiență respiratorie (PaO ₂ < 50 mmHg sau SpO ₂ < 90, FiO ₂ > 50%, PaCO ₂ > 55-60 mmHg) la nou-născuți cu stare clinică gravă - apnee severă (neresponsivă la stimulare sau la ventilație manuală) - persistența semnelor de SDR cu CPAP de 8-10 cmH ₂ O și FiO ₂ > 60% - prematuri < 27 săptămâni fără coticoizi antenatal	

Criterii și recomandări de extubare

Parametri ventilatori care pot permite extubarea la nou-născuții cu GN < 2000 g (parametrii pot fi mai mari la nou-născuții mai mari)	- prezența respirațiilor spontane și ventilare SIMV - $FiO_2 < 30\%$ - $PIP < 10-15 \text{ cm H}_2\text{O}$ - $MAP \leq 6-7 \text{ cm H}_2\text{O}$ - frecvența respiratorie a ventilatorului < 10-30 respirații/minut - testul de 3 minute de CPAP endotraheal fără desaturări, bradicardie sau modificări ale pattern-ului respirator
Recomandări la extubare	- înțărcare din modul SIMV de ventilație - detubare la CPAP nazal sau SIMV/IPPV nazal^[3,16]

Monitorizarea ventilației mecanice în SDRDS

SpO₂ = 88-92% (prematur < 35 săptămâni)		
Gaze sangvine	Arterial	Capilar
pH	7,30-7,45	7,30-7,45
PaCO₂ (mmHg)	35 -45	35-50
Hipercapnie permisivă	45-55(60) la pH ≥ 7,25	
PaO₂ (mmHg)	50-80	34-45
HCO₃ (mEq/l)	19-22 (< 24 ore) 20-26 (> 24 ore)	19-29
Deficit de baze (mEq/l)	+/- 4	+/- 4

Ventilația mecanică oscilatorie cu frecvență înaltă (HFOV)

- *presiune constantă de distensie* în căile respiratorii - MAP
- *variații oscilatorii de presiune* în jurul **MAP** la frecvențe foarte ridicate (până la 900 cicl/minut)
- aparatul de HFOV folosește un piston sau diafragm care oscilează un flux de gaz generând *fluctuații de presiuni* negative și pozitive care definesc *amplitudinea*
- aceasta tehnică - crează volume tidal mici, adesea mai mici decât spațiul mort



Ventilația mecanică oscilatorie cu frecvență înaltă (HFOV)

Avantaje

- abilitatea de a menține *oxigenarea și ventilația* efectuând volume tidal minime *reducând* morbiditatea asociată ventilației mecanice în tratamentul SDRDS

Controverse

- HFOV nu este încă dovedită a fi cea mai benefică în tratamentul de *electie* sau *salvator* la prematurii cu boală respiratorie și poate fi asociată cu *creșterea incidenței hemoragiei intraventriculare*
- HFOV – ul când este utilizat la presiuni mari în căile respiratorii *poate altera debitul cardiac* cauzând *hipotensiune* necesitând medicație inotropă sau expansiune volemică
- Unii nou-născuți nu tolerează manevrele de trecere de la ventilația convențională la HFV sau pot să nu răspundă la HFOV
- Dacă există ameliorare a statusului respirator cu HFOV trebuie reconsiderată revenirea la ventilația convențională

Indicații HFOV

- În prezent HFOV este recomandată/utilizată doar ca ***tratament salvator*** (linia a doua) în afecțiunile respiratorii neonatale
- Insuficiență respiratorie neresponsivă la ventilația convențională (PIP>30 cm H₂O sau MAP>10-11 cm H₂O la prematuri)
 - **nou-născutul prematur:**
- *SDR sever*, emfizem interstițial, hipoplazie pulmonară
- reducerea barotraumei când parametrii ventilației convenționale sunt foarte mari
- Sindrom de pierdere de aer:
 - ✓ Pneumotorax
 - ✓ emfizem interstițial
 - ✓ fistulă bronhopleurală
 - ✓ pneumomediastin
- Tratamentul primar al SDR
- Altele :
 - ✓ emfizem lobar sever
 - ✓ creșterea presiunii intraabdominale

Terminologie HFOV

Frecvență înaltă de ventilație	se măsoară în Hz (hertz) = cicli pe secundă (1 Hz = 60 cicli/secundă= 60 respirații/minut)
Presiunea medie în căile respiratorii (MAP)	presiunea constantă de distensie a țesutului pulmonar echivalentă CPAP- ului măsurată în cm H ₂ O
Amplitudine (A) = ΔP sau putere	= variația în jurul MAP = reprezentarea estimativă a volumului de gaz circulat cu fiecare puls (“respirație”) din frecvența înaltă de ventilație
Oxygenarea	reprezintă difuzia oxigenului din alveole prin membrana alveolo-capilară este dependentă de MAP și FiO ₂ .
Ventilația (= frecvența de ventilație x V_T^2)	reprezintă eliminarea CO ₂ din alveole și căile respiratorii este dependentă mai mult de amplitudine decât de frecvența de ventilație
Suspinurile (sighs) – respirațiile convenționale	câteva respirații intercalate printre cele de VFI, care imită respirația spontană cu PIP, PEEP și timp inspirator setate ca în VMC

Monitorizarea HFOV

1. Imagistic:

- Radiografie cardiopulmonară la 1-2 ore după trecerea la HFOV pentru a determina volumul pulmonar de bază (ținta: diafragmele la costă a VIII-a)
- Se recomandă repetarea radiografiei cardiopulmonare la 4-6 ore pentru evaluarea expansiunii toracice:
- Se repetă radiografia oricând apar modificări acute în starea clinică a pacientului

2. Se efectuează cât mai curând **analiza gazelor sangvine** pentru a permite ajustarea adecvată a parametrilor ventilatori

3. Se recomandă monitorizarea continuă a oxigenării și ventilației – **utilizarea analizorului de gaze transcutanat**

4. **Monitorizarea tensiunii arteriale:** poate fi necesară administrarea intravenoasă de lichide pentru a compensa depleția relativă de volum sanguin (circulant) prin redistribuția fluxului de sânge

TRATAMENT

NEVOI DE LICHIDE

- **Alimentație parenterală**, reechilibrarea hidroelectrolitică și acido-bazică, restricție lichidiană în primele zile. Se administrează prin cateter ombilical sau venos central

	Masa radiantă	Incubator (umiditate > 80%)
VG < 28 săptămâni (GN < 1000g)	(80)100-120 ml/kgc/zi	70-80 ml/kgc/zi
VG 28-34 săptămâni (GN = 1000-1500g)	80-100 ml/kgc/zi	
VG > 34 săptămâni (GN > 1500 g))	60-80 ml/kgc/zi	

TRATAMENT

- **Transfuzii de masă eritrocitară** pentru menținerea unui hematocrit peste 40%
- **Antibiototerapie de protecție:** Ampicilină + Gentamicină până la obținerea antibiogramelor din culturile recoltate (periferice sau centrale)

Tratamentul hipotensiunii arteriale

Medicație	Indicații	Cauze
Expansiune volemică 10-20 ml/kg ser fiziologic (NaCl 0,9%)	hipovolemia (confirmată clinic/anamnestic) sau cauza nu este clar stabilită	hipovolemie (pierdere de sânge)
Dopamina (2-20 mcg/kgc/min)	hipotensiune neresponsivă la expansiune volemică	afectarea tonusului vascular disfuncția miocardică
Dobutamină (5-20 mcg/kgc/min)	disfuncția miocardică (evidențiată ecografic) cu hipoperfuzie sistemică	
Inhibitori de ciclooxigenază (Ibuprofen)	șunt stânga-dreapta larg prin PCA (evidențiat clinic și/sau ecografic)	
Hidrocortizon (1 mg/kg/doză la 12 ore)	hipotensiune neresponsivă la tratamentele anterioare	insuficiență adrenală

Principii:

1. Cauze ale hipotensiunii la prematuri pot fi hipovolemia, disfuncția miocardică, șuntul stânga-dreapta larg prin PCA sau interatrial (după 12-24 ore de viață), imaturitatea vasoreglării și/sau insuficiența adrenală
2. Hipotensiunea se tratează când este însoțită de semne ale hipoperfuzie (timp de recolorare capilară crescut, diureză < 1 ml/kgc/h, acidoză metabolică, hipercalemia, tahicardie)
3. Hipotensiunea precoce (primele ore de viață) la prematuri (mai ales cei cu GN < 1000 g) se datorează mai mult afectării vasoreactivității decât hipovolemiei de aceea trebuie administrarea de bolusuri cu ser fiziologic trebuie limitate la 10-20 ml/kgc/doză datorită tulburărilor hemodinamice prin hipervolemie (riscurilor de hemoragie intraventriculară)

TRATAMENT

- limitarea luminii și zgomotului ambiental din salonul în care este plasat prematurul mai ales dacă acesta este susținut respirator → reduce agitația prematurului scăzând nevoia administrării sedativelor
- la nevoie (agitație/stress cu creșterea necesarului de oxigen și hipoxemie) se poate administra medicație sedativă/analgetică pe parcursul VM → permite ventilarea adecvată și poate scădea riscul de hemoragie intraventriculară

COMPLICAȚIILE BMH

ACUTE		
Complicație	Cauza	Profilaxie/tratament
Sindroame de pierder de aer (SPA) - pneumotorax - pneumomediastin - pneumopericard - emfizem interstițial	VM	- ajustarea parametrilor ventilatori după administrarea surfactantului - optimizarea parametrilor ventilatori (V_T 5-7 ml/kgc) - folosirea modalităților sincronizate și trigger de ventilație
Infecția	Instrumentar medical invaziv (echipament respirator, catetere)	- nutriție enterală precoce - limitarea perioadei de ventilație mecanică
Hemoragia intraventriculară	Prematuritatea (fragilitatea capilară din matricea germinală) PDA, hipotensiunea VM (IPPV)	- sedare pentru procedurile invazive și în timpul VM - VM sincronizat sau trigger - tensiune arterială normală - corectarea tulburărilor de coagulare
Hemoragia periventriculară	Fragilitatea capilară a matricei germinale, instabilitatea fluxului sangvin (hipotensiunea), Hipocapnia	- tensiune arterială normală - evitarea hipocapniei - corectarea tulburărilor de coagulare
Hemoragia pulmonară	Prematuritatea PCA Surfactant exogen	- se crește PEEP la 5-8 cm H ₂ O - închiderea CA - corectarea tulburărilor de coagulare și a volumului circulator
Persistența canalului arterial (PCA)	Prematuritate	- hidratare și nutriție parenterală corelate cu evoluția greutății corporale zilnice și diureza - restricție de lichide
CRONICE		
Retinopatia prematurului (ROP)	Prematuritatea Oxygenoterapie nemonitorizată	evitarea hiperoxiei
Boala pulmonară cronică (BPC)	Prematuritatea VM invazivă, îndelungată	- optimizarea parametrilor ventilatori (V_T = 5-7 ml/kgc, scăderea PIP și acceptatarea hipercarbiei ușoare) - reducerea FiO ₂ prin folosirea CPAP și PEEP care mențin volumul pulmonar și reduc atelect-trauma - SpO ₂ < 92-95% - limitarea perioadei de VM (întărcare agresivă) - prevenirea infecțiilor
Afectarea dezvoltării neuropsihice	Prematuritatea Hemoragia intraventriculară grad III-IV Leucomalacia periventriculară	monitorizare prin serviciile de follow-up până la vârsta de 2 ani, conform ghidului național de urmărire a nou-născutului cu risc

Administrarea de surfactant la nou-născutul la termen

Inactivarea surfactantului existent (deficit secundar) sau disfuncționalitatea ereditară a acestuia

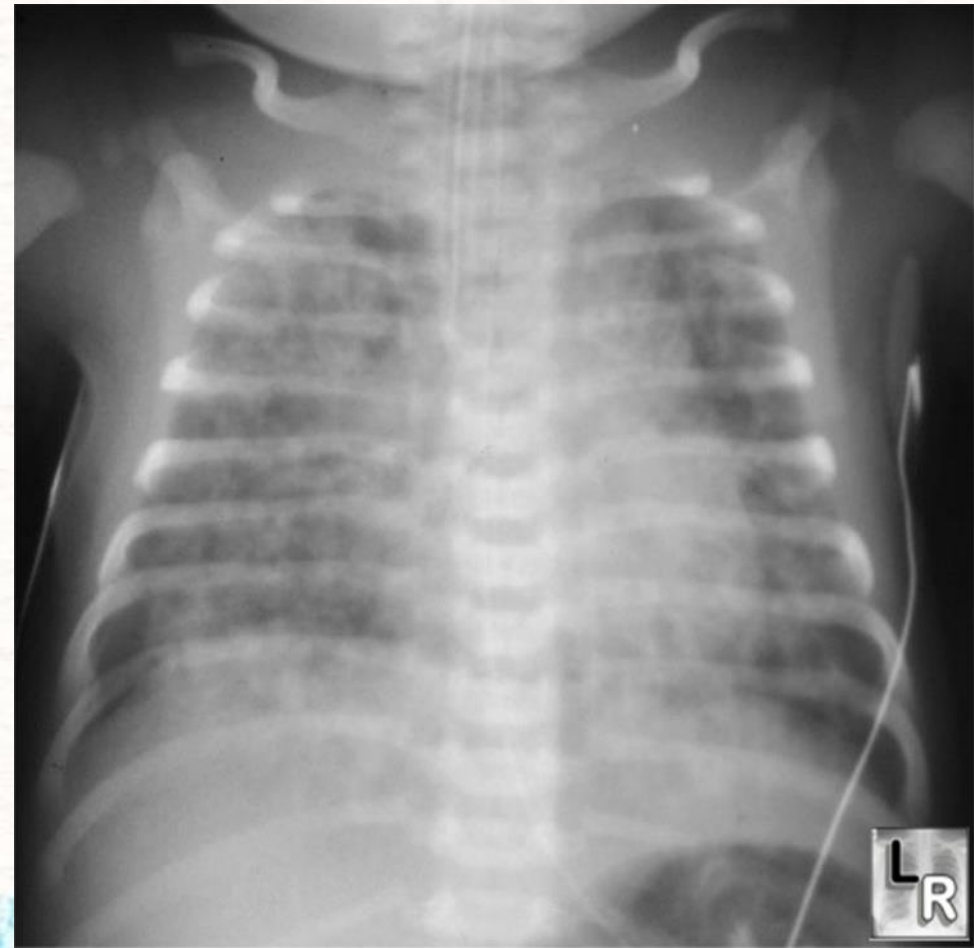
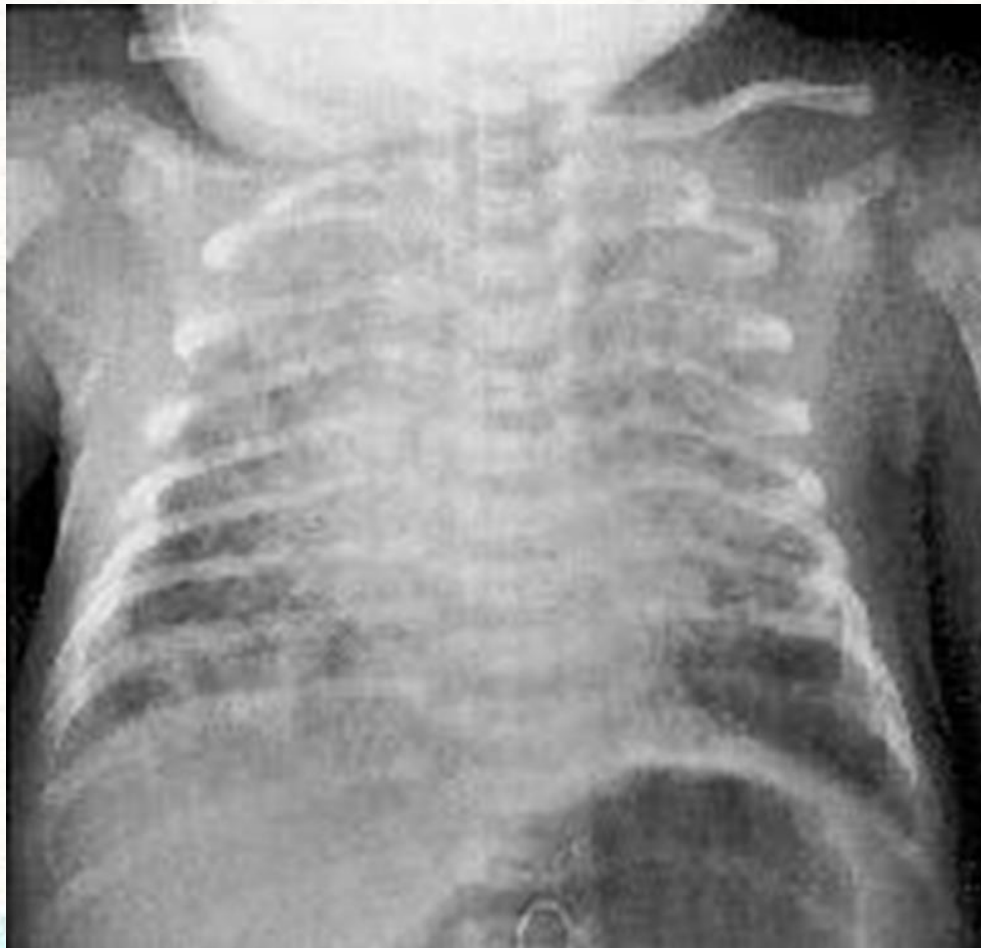
Nou-născut din mamă diabetică → risc de 5,6 ori mai mare pentru BMH → deficit de fosfatidilcolină → maturare pulmonară întârziată



Administrarea de surfactant la nou-născutul la termen

Sindromul de aspirație meconială (SAM)

- Surfactant, VM, HFO, ECMO



Administrarea de surfactant la nou-născutul la termen

- **Pneumonie (congenitală sau postnatală)**



Administrarea de surfactant la nou-născutul la termen

Hipertensiune pulmonară persistentă



Muṭumesc



Bibliografie

1. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R et al: European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. *Neonatology* 2010; 97(4):402-417
2. Asociația de Neonatologie din România, Colegiul Medicilor din România, Comisia de Obstetrică și Ginecologie, Ministerul Sănătății, Comisia Consultativă de Pediatrie și Neonatologie. Managementul sindromului de detresă respiratorie prin deficit de surfactant, Ghid național, 2011, ISBN 978-973-632-714-8
3. Sürmeli-Onay O, Korkmaz A, Yiğit S, Yurdakök M. A retrospective evaluation of term infants treated with surfactant therapy. *J Pediatr Neonat Individual Med.* 2015;4(1):e040118. doi: 10.7363/040118.
4. Polin RA, Carlo WA; Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics.* 2014;133(1):156-63.
5. A Cherif, C Hachani, N Khrouf. Factors associated with INSURE method failure in preterm infants with respiratory distress syndrome. *The Internet Journal of Pediatrics and Neonatology*, 2007, Volume 8 Number 1, 1-7.
6. Sly PD, Flack FS, Hantos Z. Respiratory Mechanics in Infants and Children. In: *Physiologic Basis of Respiratory Disease*, Qutayba Hamid, Joanne Shannon, James Martin Eds, Hamilton: B. C. Decker, 2005, 5: 49-56.
7. Wheeler DS, Spaeth JD, Mehta R, Hariprakash SP, Cox PN. Assessment and management of the pediatric airway. In: Wheeler DS, Wong HR, Shanley TP, editors. *Pediatric critical care medicine: basic science and clinical evidence*. London, Springer; 2007; 223-252.
8. Daroszewski M, Szpinda M, Wiśniewski M. Tracheo-bronchial angles in the human fetus – an anatomical, digital, and statistical study, *Med Sci Monit Basic Res.* 2013; 19: 194–200.
9. Kamel KS, Lau G, Stringer MD: In vivo and in vitro morphometry of the human trachea. *Clin Anat*, 2009; 22: 571–579.
10. Berry J. Pediatric Respiratory Emergencies, oct 2011, EMS Airway Clinic, <http://airway.jems.com/2011/10/evolving-assessment/>.
11. McNiece, W and Dierdorf, S. “The pediatric airway.” *Seminars in pediatric surgery.* August 2004. vol 13(3): 152-165.
12. Perkin RM, Van Stralen D. Pediatric passages. 10 pitfalls to avoid in pediatric airway management. *JEMS.* 2000 Mar;25(3):50-64.
13. Santillanes G, Gausche-Hill M. Pediatric airway management. *Emerg Med Clin North Am.* 2008 Nov;26(4):961-975.
14. Langston C, Kida K, Reed Met al. Human lung growth in late gestation and in the neonate. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:607–613.
15. Neumann R.P., von Ungern-Sternberg B.S. The neonatal lung – physiology and ventilation. *Pediatric Anesthesia* 24 (2014) 10–21.
16. Gaultier C, Denjean A. Developmental Anatomy and Physiology of the Respiratory system. In: *Pediatric Respiratory Medicine* 2nd ed, Lynn Max Taussig, Louis I. Landau, Peter N. Le Souëf eds, Elsevier Health Sciences, 2008;3:15-35.
17. Blackburn S . “Alterations of the res-piratory system in the neonate: implications for clinical practice.” *Journal of Perinatal and Neonatal Nursing.* 1992;6(2):46–58.
18. Gaultier C. Respiratory muscle function in infants. *Eur Respir J*, 1995, 8, 150–153.
19. Keens TG, Bryan AC, Levison H et al: Developmental patterns of muscle fiber types in human ventilatory muscles. *J Appl Physiol* 44:909, 1978.