



Universidade da Beira Interior

Faculdade de Ciências da Saúde

Mestrado Integrado em Medicina



Tratamento da Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém-Nascido

Marisa Isabel Garcia Rodrigues

Tese para obtenção do Mestrado Integrado em Medicina

Orientador: Dr. Ricardo Jorge Barros da Costa

Covilhã, 2008

Sumário

A hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN) é um síndrome clínico complexo com múltiplas causas que resulta da incapacidade da circulação pulmonar fetal fazer a transição para a vida extra-uterina. Define-se como uma resistência vascular pulmonar aumentada e *shunt* direito-esquerdo através do *foramen ovale* e/ou do *ductus arteriosus*, causando hipoxémia arterial refractária à suplementação de oxigénio. Com o aparecimento de novas modalidades terapêuticas, fruto de marcados avanços ocorridos nos últimos anos, o prognóstico desta patologia melhorou significativamente. Não obstante, a HPPRN continua a representar um desafio terapêutico. A recolha do material bibliográfico utilizado na elaboração da presente tese foi realizada através de uma pesquisa na *Medline*, usando a interface de pesquisa *Pubmed* com as palavras-chave “persistent pulmonary hypertension newborn” pesquisadas no título e *abstract*. A pesquisa foi limitada aos artigos publicados entre 01/01/2003 e 2008, escritos em Inglês, Francês, Espanhol e Português. Dos resultados obtidos foram seleccionados os artigos mais genéricos sobre etiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas e diagnóstico e todos aqueles relacionados com o tratamento. Utilizaram-se também os Consensos Nacionais de Neonatologia 2004 da Sociedade Portuguesa de Pediatria, os Protocolos da *Asociación Española de Pediatría* de 2003 e livros disponíveis sobre o tema. A presente monografia faz uma revisão do actual estado da arte no que diz respeito à terapêutica da HPPRN, nomeadamente suporte ventilatório, vasodilatadores pulmonares, surfactante e oxigenação por membrana extracorporal.

Palavras-chave: Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN), resistência vascular pulmonar (RVP), tratamento, suporte ventilatório, vasodilatadores pulmonares, surfactante, oxigenação por membrana extracorporal (ECMO).

Abstract

The persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) is a complex clinical syndrome with multiple causes that result from the failure of the fetal pulmonary circulation transition for the extrauterine life. It is defined as an increased pulmonary vascular resistance and right-to-left shunt across the *foramen ovale* and/or the *ductus arteriosus*, causing arterial hypoxemia refractory to the oxygen supplementation. With the advent of new management strategies, resulting from marked advances occurred in recent years, the prognostic of this pathology improved significantly. However, the PPHN continues to represent a therapeutical challenge. The gathering of the bibliographical material used in the elaboration of this thesis was carried through a research in Medline, using the research interface Pubmed with the keywords “persistent pulmonary hypertension newborn” searched in the title and abstract.

The research was limited to articles published between 01/01/2003 and 2008, written in English, French, Spanish and Portuguese. From the results the most generic articles about etiology, pathophysiology, clinical manifestations and diagnostic and all those related with the treatment were selected. The *Consensos Nacionais de Neonatologia 2004* from *Sociedade Portuguesa de Pediatria*, the Protocols of the *Asociación Española de Pediatría* from 2003 and available books on the subject were also used. The present monograph makes a revision of the current state of the art in what it concerns the therapeutic of PPHN, such as ventilatory support, pulmonary vasodilators, surfactant and extracorporeal membrane oxygenation.

Keywords: Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN), pulmonary vascular resistance (PVR), treatment, ventilatory support, pulmonary vasodilators, surfactant, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO).

“Eles não sabem, nem sonham,
que o sonho comanda a vida,
que sempre que um homem sonha
o mundo pula e avança
como bola colorida
entre as mãos de uma criança.”

António Gedeão

In *Movimento Perpétuo*, 1956

Agradeço a todos os que contribuíram para que a elaboração desta tese fosse uma vivência enriquecedora.

Lista de abreviaturas

AC – Adenilciclase

AD – Aurícula direita

AE – Aurícula esquerda

ARE – Antagonista dos receptores da endotelina

cAMP – Adenosina monofostato cíclico

cGMP – Guanosina monofostato cíclico

CO₂ – Dióxido de carbono

COX – Ciclooxygenase

ECMO – Oxigenação por membrana extracorporeal (*Extracorporeal Membrane Oxygenation*)

EGB – Estreptococos grupo B

ELSO – *Extracorporeal Life Support Organization*

eNOS – Óxido nítrico sintetase endotelial

ET-1 – Endotelina-1

ET_A – Endotelina A

ET_B – Endotelina B

Fe²⁺ – Ferro ferroso

Fe³⁺ – Ferro férrico

FiO₂ – Fração inspiratória de oxigénio

FSP – Fluxo sanguíneo pulmonar

FDA – *Food and Drug Administration*

HDC – Hérnia diafragmática congénita

HPP – Hipertensão pulmonar persistente

HPPRN – Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido

iNO – Óxido nítrico inalado

IO – Índice de oxigenação

MgSO₄ – Sulfato de magnésio

NaHCO₃ – Bicarbonato de sódio

NO – Óxido nítrico

NO-cGMP – Óxido nítrico-guanosina monofosfato cíclico

NO₂ – Dióxido de nitrogénio

NO₃ – Peróxido de nitrogénio

O₂ – Oxigénio

O₂^{•-} – Superóxido

PaO₂ – Pressão parcial de oxigénio

PaCO₂ – Pressão parcial de dióxido de carbono

PAP – Pressão arterial pulmonar

PAS – Pressão arterial sistémica

PDE – Fosfodiesterase

PDE3 – Fosfodiesterase 3

PDE5 – Fosfodiesterase 5

PEEP – Pressão positiva no final da expiração

PGI₂ – Prostaciclina

PGI₂-cAMP – Prostaciclina-adenosina monofostato cíclico

Pmva – Pressão média da via aérea

PO₂ – Pressão de oxigénio

PPHN – *Persistent pulmonary hypertension of the newborn*

PVR – *Pulmonary vascular resistance*

RN – Recém-nascido

RVP – Resistência vascular pulmonar

RVS – Resistência vascular sistêmica

SAM – Síndrome de aspiração de mecônio

SDR – Síndrome de dificuldade respiratória

sGC – Guanilciclase solúvel

sNO – Óxido nítrico sintetase

SOD – Superóxido dismutase

VAF – Ventilação de alta-frequência

VAFO – Ventilação de alta-frequência oscilatória

VCI – Veia cava inferior

VD – Ventrículo direito

VE – Ventrículo esquerdo

VM – Ventilação mecânica

Índice geral

1. Introdução.....	1
2. Material e métodos.....	2
3. Fisiologia.....	3
3.1. Circulação fetal.....	3
3.2. Adaptação neonatal da circulação.....	5
4. Definição.....	10
5. Epidemiologia.....	11
6. Etiologia.....	12
7. Fisiopatologia.....	14
8. Manifestações clínicas.....	17
9. Diagnóstico.....	19
10. Tratamento.....	22
10.1. Suporte ventilatório.....	26
10.2. Óxido nítrico inalado (iNO).....	29
10.3. Sildenafil.....	36
10.4. Tolazolina.....	41
10.4. Sulfato de magnésio (MgSO ₄).....	42
10.8. Adenosina.....	50
10.9. Surfactante.....	52
10.10. Oxigenação por membrana extracorporeal (ECMO).....	54
11. Consenso de Neonatologia para o tratamento da HPPRN.....	63
12. Potenciais terapêuticas em investigação.....	66
13. Conclusão.....	68
14. Bibliografia.....	71

Índice de tabelas

Tabela 1 – Transição da circulação fetal para a circulação neonatal. 9

Tabela 2 – Principais causas de HPPRN. 12

Tabela 3 – Condições associadas a HPPRN. 14

Tabela 4 – Diagnóstico diferencial entre HPPRN e cardiopatia congénita cianótica. ... 21

Tabela 5 – Vantagens e desvantagens da ECMO veno-venosa em relação à veno-
arterial. 58

Tabela 6 – Complicações do doente em ECMO segundo o registo da ELSO. 60

Tabela 7 – Complicações mecânicas do doente em ECMO segundo o registo da ELSO.
..... 60

Índice de figuras

Figura 1 – Ilustração esquemática da circulação fetal.	3
Figura 2 – Ilustração esquemática da circulação neonatal.	6
Figura 3 – Vias de sinalização do NO e da PGI ₂ na regulação do tónus vascular.	7
Figura 4 – Relação entre a pressão arterial pulmonar e a pressão arterial sistémica no feto, no recém-nascido e no recém-nascido com HPPRN.	15
Figura 5 – Síntese e libertação de NO do endotélio e o seu efeito no músculo liso vascular.	29
Figura 6 – Mecanismo da vasodilatação pulmonar selectiva causada pelo iNO.	30
Figura 7 – Mecanismo de acção do sildenafil.	37
Figura 8 – Via de transdução de sinal do sistema PGI ₂ -cAMP.	44
Figura 9 – Dados do registo ELSO sobre o uso de iNO, VAF e surfactante antes da canulação para ECMO.	55
Figura 10 – Numero de casos de ECMO ao longo de três períodos de tempo no <i>Chidren's Memorial Hospital</i>	55
Figura 11 – Circuito típico de oxigenação por membrana extracorporal.	59
Figura 12 – Sobrevivência neonatal por diagnóstico.	61

1. Introdução

A hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN) é um síndrome clínico complexo com múltiplas causas que resulta da incapacidade da circulação pulmonar fetal fazer a transição para a vida extra-uterina (Farrow *et al.* 2005, Verklan 2006, Ostrea *et al.* 2006, Travadi & Patole 2003). A resistência vascular pulmonar alta, característica da vida fetal, mantém-se após o nascimento o que condiciona hipertensão pulmonar e *shunt* direito-esquerdo a nível do *ductus arteriosus* e/ou *foramen ovale*, que se traduz em hipoxia refractária à suplementação de O₂ (Konduri 2004, Ostrea *et al.* 2006). É uma emergência neonatal comum no recém-nascido e que se associa a elevada morbidade e mortalidade (Ostrea *et al.* 2006, Chandran *et al.* 2004).

A HPPRN foi descrita pela primeira vez em 1969 por Gersony *et al.*. Nos anos 70 estava associada a uma taxa de mortalidade superior a 75% (Wiswell *et al.* 2007, Nair & Bataclan 2004). No entanto, graças a marcados avanços ocorridos nos últimos anos, com o aparecimento de novas modalidades terapêuticas, o prognóstico desta patologia melhorou muito, quer em termos de taxa de mortalidade, aproximando-se de 20% actualmente, quer nas sequelas a longo prazo (Nair & Bataclan 2004, Verklan 2006, Konduri 2004). Não obstante, a HPPRN continua a representar um desafio terapêutico com alta morbidade e mortalidade (Nair & Bataclan 2004, Simiyu *et al.* 2006).

Neste contexto a presente monografia tem como objectivo fazer uma revisão do estado actual da arte no que diz respeito à terapêutica da HPPRN.

2. Material e métodos

A recolha do material bibliográfico utilizado na elaboração da presente tese foi realizada através de uma pesquisa na *Medline*, usando a interface de pesquisa *Pubmed*, <http://www.pubmed.gov>. Foram utilizadas as palavras-chave “persistent pulmonary hypertension newborn” pesquisadas no título e *abstract*. A pesquisa foi limitada aos artigos publicados entre 01/01/2003 e 2008, escritos em inglês, francês, espanhol e português.

Dos resultados obtidos foram seleccionados os artigos mais genéricos sobre etiologia, fisiopatologia, quadro clínico e diagnóstico e todos aqueles relacionados com o tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido.

Utilizaram-se também os Consensos Nacionais de Neonatologia 2004 da Sociedade Portuguesa de Pediatria, disponíveis online em www.spp.pt e os Protocolos da *Asociación Española de Pediatría* de 2003, disponíveis online em www.aeped.es. Utilizaram-se ainda os livros *Embriologia Clínica*, *Human Embryology*, *Langman's Medical Embryology*, *Nelson Textbook of Pediatrics*, *Handbook of Neonatal Intensive Care* e *Current Diagnosis & Treatment in Pediatrics*, que se encontravam disponíveis nas bibliotecas da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior e do Centro Hospitalar Cova da Beira.

Fez-se uma análise de todo o material bibliográfico recolhido, comparando-se os diferentes estudos, de modo a fazer uma compilação e revisão da evidência actualmente disponível acerca do tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido.

3. Fisiologia

3.1. Circulação fetal

A circulação fetal é caracterizada, essencialmente, pela existência de uma resistência vascular sistêmica (RVS) reduzida, por uma resistência vascular pulmonar (RVP) elevada e pela presença de *shunts* – *ductus arteriosus*, *foramen ovale* e *ductus venosus* (Gonçalves *et al.* 2004, Ostrea *et al.* 2006). Deste modo, é como se existisse apenas uma circulação, a sistêmica, sustentada pelos dois ventrículos que trabalham em paralelo (Gonçalves *et al.* 2004).

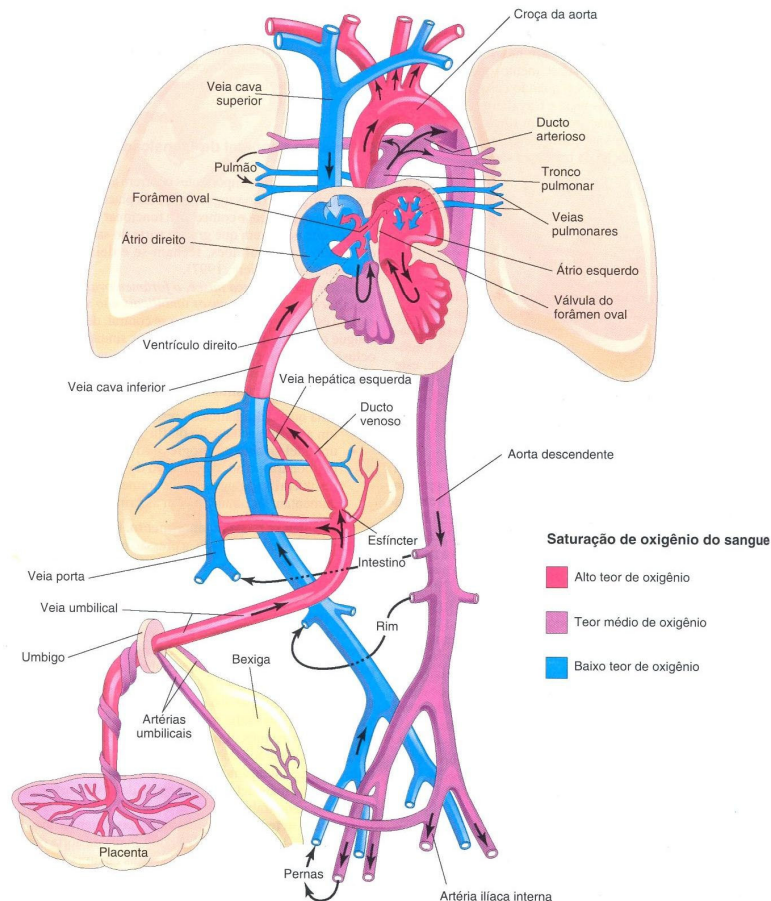


Figura 1 – Ilustração esquemática da circulação fetal. Adaptado de Moore & Persaud 2000.

A RVP elevada fisiológica do feto deve-se a duas causas principais: existência de uma camada muscular espessa nas arteríolas pulmonares fetais e vasoconstrição vascular pulmonar induzida pela hipóxia; acidose e dominância do tônus vascular vasoconstritor induzido por substâncias como prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos e endotelina-1 (Gonçalves *et al.* 2004, Ostrea *et al.* 2006, Farrow *et al.* 2005).

O sangue altamente oxigenado e rico em nutrientes, fruto das trocas realizadas na placenta, regressa ao organismo através da veia umbilical – **Figura 1** (Gonçalves *et al.* 2004, Moore & Persaud 2000, Larsen 2001, Sadler 2000). O *ductus venosus* une a veia umbilical com a veia cava inferior (VCI), desviando deste modo o sangue do fígado (Gonçalves *et al.* 2004, Moore & Persaud 2000, Larsen 2001, Sadler 2000). O fluxo através deste *shunt* é regulado por um mecanismo esfícteriano de modo a impedir a sobrecarga circulatória do coração quando o fluxo da veia umbilical é alto, como acontece, por exemplo, durante as contrações uterinas (Moore & Persaud 2000, Sadler 2000).

O sangue proveniente da VCI entra na aurícula direita (AD) onde é orientado preferencialmente através do *foramen ovale* para a aurícula esquerda (AE), de onde passa para o ventrículo esquerdo (VE) e sai pela aorta ascendente sendo distribuído às artérias coronárias e ramos da croça da aorta que suprem a cabeça, o pescoço e os membros superiores (Gonçalves *et al.* 2004, Moore & Persaud 2000, Larsen 2001, Sadler 2000).

A pequena quantidade de sangue que permanece na AD mistura-se com o sangue proveniente da veia cava superior e do seio coronário e segue para o ventrículo direito (VD) saindo pelo tronco pulmonar (Gonçalves *et al.* 2004, Moore & Persaud 2000, Larsen 2001, Sadler 2000).

Sendo a placenta o órgão que realiza as trocas gasosas, apenas cerca de 10% do sangue é ejetado para os pulmões, uma vez que a maioria passa através do *ductus arteriosus* para a aorta descendente, resultado da RVP elevada e RVS reduzida (Gonçalves *et al.* 2004, Moore & Persaud 2000, Larsen 2001, Sadler 2000, Behrman *et al.* 2000, Nair & Bataclan 2004, Verklan 2006, Farrow *et al.* 2005). O *ductus arteriosus* protege os pulmões da sobrecarga circulatória e permite que o VD se fortaleça para funcionar com capacidade plena ao nascimento (Moore & Persaud 2000).

Cerca de 65% do sangue da aorta descendente vai para as artérias umbilicais e é devolvido à placenta. O restante supre o tronco e os membros inferiores (Moore & Persaud 2000, Larsen 2001).

3.2. Adaptação neonatal da circulação

O padrão circulatório fetal mantém-se durante o parto, no entanto, importantes alterações ocorrem após o nascimento como consequência da cessação do fluxo sanguíneo placentar e do início da respiração (Gonçalves *et al.* 2004, Moore & Persaud 2000, Larsen 2001, Sadler 2000). Assim, a circulação fetal será convertida em circulação pós-natal, na qual os circuitos sistêmico e pulmonar são separados – após encerramento dos *shunts* – e ligados em série – **Figura 2** (Gonçalves *et al.* 2004, Moore & Persaud 2000, Larsen 2001, Sadler 2000).

Com o nascimento e o início dos esforços respiratórios dá-se a expansão pulmonar (Gonçalves *et al.* 2004, Moore & Persaud 2000, Larsen 2001, Sadler 2000). A ventilação alveolar associa-se a uma queda dramática da RVP, a um aumento acentuado do fluxo sanguíneo pulmonar (FSP) – 8 vezes – e a um adelgaçamento progressivo das paredes das arteríolas pulmonares (Gonçalves *et al.* 2004, Moore & Persaud 2000,

Larsen 2001, Sadler 2000, Perreault 2006, Dakshinamurti 2005, Ostrea *et al.* 2006, Farrow *et al.* 2005, Abman 2007).

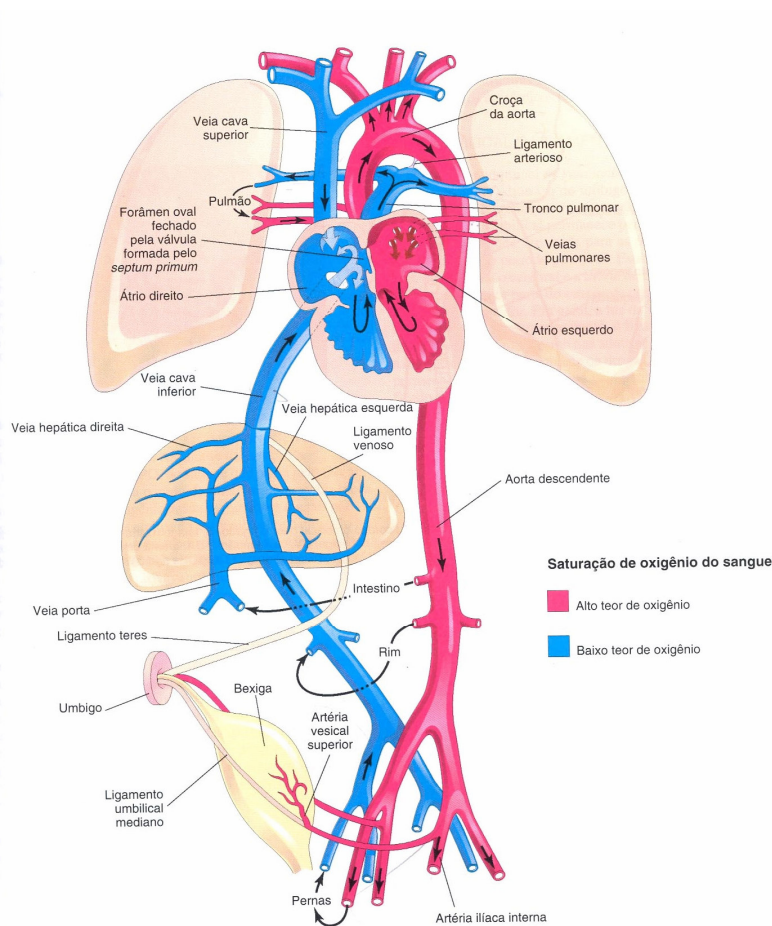


Figura 2 – Ilustração esquemática da circulação neonatal. Os derivados adultos dos vasos fetais e as estruturas que se tornam não funcionais ao nascimento também são mostrados. Adaptado de Moore & Persaud 2000.

A vasodilatação vascular pulmonar e o consequente aumento do FSP resultam do aumento da pressão de O_2 , redução da pressão de CO_2 , aumento do pH e concentração elevada de vasodilatadores humorais, tais como óxido nítrico (NO), prostaciclina (PGI_2), prostaglandina D_2 e bradiquinina (Gonçalves *et al.* 2004, Larsen 2001, Behrman *et al.* 2000, Perreault 2006, Dakshinamurti 2005, Konduri 2004, Ostrea *et al.* 2006, Verklan 2006, Farrow *et al.* 2005, Abman 2007).

À medida que a gestação progride os mediadores da vasodilatação tornam-se dominantes (Farrow *et al.* 2005, Verklan 2006). As duas vias principais responsáveis pela vasodilatação são a do NO e a da PGI₂ – **Figura 3** (Farrow *et al.* 2005, Verklan 2006).

A produção de NO, de NO sintetase endotelial (eNOS) e de guanilciclase solúvel (sGC) aumentam, o que condiciona o aumento da produção de guanosina monofosfato cíclico (cGMP) (Farrow *et al.* 2005, Perreault 2006, Verklan 2006). Este aumento faz com que o nível intracelular de cálcio diminua, do qual resulta vasodilatação (Farrow *et al.* 2005, Perreault 2006, Verklan 2006).

No que diz respeito à via da PGI₂, esta é o resultado da acção da ciclooxigenase (COX), especialmente a 1, sobre o ácido araquidónico (Farrow *et al.* 2005, Verklan 2006). Esta via estimula a adenilciclase (AC) a aumentar os níveis intracelulares de adenosina monofostato cíclico (cAMP), o que provoca vasodilatação (Farrow *et al.* 2005, Perreault 2006, Verklan 2006).

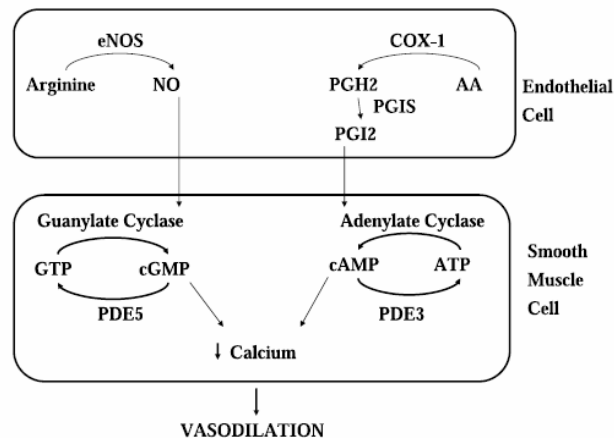


Figura 3 – Vias de sinalização do NO e da PGI₂ na regulação do tónus vascular. Adaptado de Farrow *et al.* 2005.

A cessação do retorno venoso placentar e o encerramento do *ductus venosus* provocam uma diminuição da pressão na AD (Gonçalves *et al.* 2004, Moore & Persaud 2000, Larsen 2001, Sadler 2000). Esta perda da circulação placentar de baixa resistência e o aumento do retorno venoso pulmonar ao coração esquerdo são responsáveis pela elevação da RVS (Gonçalves *et al.* 2004, Moore & Persaud 2000, Larsen 2001, Sadler 2000). Estas alterações de resistências – diminuição da RVP e elevação da RVS – promovem uma reversão do *shunt* direito-esquerdo através do *ductus arteriosus* e *foramen ovale* (Gonçalves *et al.* 2004, Moore & Persaud 2000, Larsen 2001, Sadler 2000). A pressão de O₂ e as modificações de pressão associadas com a reversão do *shunt* promovem o encerramento do *ductus arteriosus*, *foramen ovale* e *ductus venosus* (Gonçalves *et al.* 2004). É importante salientar que a transformação do padrão de circulação fetal para o padrão pós-natal não é uma ocorrência súbita (Moore & Persaud 2000). Apesar de algumas alterações ocorrerem com a primeira inspiração, outras são efectuadas ao longo de horas ou dias (Moore & Persaud 2000, Larsen 2001, Sadler 2000, Dakshinamurti 2005).

Quando os *shunts* encerram, a transição da circulação fetal para a pós-natal está completa, sendo o tónus pulmonar agora dominado por factores vasodilatadores – **Tabela 1** (Gonçalves *et al.* 2004, Moore & Persaud 2000).

Acontecimento	Consequência fisiológica	Efeito no sistema cardiovascular
Ventilação alveolar	Diminuição da resistência vascular pulmonar (aumento PO ₂ , PGI ₂ , NO) Aumento do fluxo sanguíneo pulmonar Aumento do retorno venoso pulmonar	Aumento da pressão na aurícula esquerda
Separação da placenta	Diminuição do retorno na veia cava inferior Encerramento do <i>ductus venosus</i>	Diminuição da pressão na aurícula direita Aumento das resistências vasculares sistêmicas
Diminuição da pressão na AD Aumento da pressão na AE		Encerramento do <i>foramen ovale</i>
Diminuição da resistência na vascular pulmonar e aumento da resistência na vascular sistêmica	Reversão do fluxo nos <i>ductus</i> Aumento da PO ₂ no <i>ductus</i>	Encerramento do <i>ductus arteriosus</i>

Tabela 1 – Transição da circulação fetal para a circulação neonatal. *Adaptado de Gonçalves et al. 2004.*

4. Definição

A hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN) resulta da ausência do relaxamento da vascularização pulmonar característico da transição para a vida extra-uterina (Dakshinamurti 2005, Farrow *et al.* 2005, Verklan 2006). É caracterizada por resistência vascular pulmonar aumentada (pressão sistólica na artéria pulmonar $> 75\%$ da pressão sistólica aórtica) para além de vasoreactividade pulmonar aumentada (Merenstein & Gardner 2006, Cotallo *et al.* 2003, Gonçalves *et al.* 2004, Nair & Bataclan 2004, Ostrea *et al.* 2006). A resistência vascular pulmonar aumentada provoca diminuição do fluxo sanguíneo pulmonar e consequentemente persistência do padrão de circulação fetal (Merenstein & Gardner 2006, Dakshinamurti 2005, Ostrea *et al.* 2006, Konduri 2004, Behrman *et al.* 2000). Verifica-se assim, existência de *shunt* direito-esquerdo através do *foramen ovale* e/ou do *ductus arteriosus* (Merenstein & Gardner 2006, Cotallo *et al.* 2003, Gonçalves *et al.* 2004, Nair & Bataclan 2004, Ostrea *et al.* 2006, Konduri 2004, Hay *et al.* 2007, Behrman *et al.* 2000). Uma vez que o sangue faz *bypass* pulmonar através dos *shunts*, existe hipoxémia arterial refractária à suplementação de oxigénio a 100% (Hay *et al.* 2007, Gonçalves *et al.* 2004, Nair & Bataclan 2004, Ostrea *et al.* 2006, Cotallo *et al.* 2003).

5. Epidemiologia

No que diz respeito à perspectiva epidemiológica, a HPPRN tem uma incidência aproximada de 2 a 6/1000 nados vivos (Gonçalves *et al.* 2004).

Afecta predominantemente recém-nascidos (RN) pré-termo com idade gestacional > 34 semanas, de termo e pós-termo (Gonçalves *et al.* 2004, Taeusch *et al.* 1991, Merenstein & Gardner 2006, Nair & Bataclan 2004, Konduri 2004, Verklan 2006).

Não existe predisposição de raça ou género (Simiyu *et al.* 2006).

A HPPRN é a principal causa de mortalidade e morbilidade nas unidades de cuidados intensivos neonatais (Hosono *et al.* 2006). Apesar do uso de todas as tecnologias actualmente ao dispor a taxa de mortalidade é de 20 a 25% (Gonçalves *et al.* 2004, Nair & Bataclan 2004). Nos sobreviventes, a incidência de lesões neurológicas *major* é de 15 a 20% (Gonçalves *et al.* 2004).

6. Etiologia

A HPPRN é uma entidade complexa e com várias etiologias (Verklan 2006). Do ponto de vista etiológico pode distinguir-se dois tipos, HPPRN primária e secundária (Cotallo *et al.* 2003, Nair & Bataclan 2004, Viellevoye *et al.* 2007, Cook & Stewart 2005).

Denomina-se HPPRN primária, ou idiopática, quando não é possível determinar uma causa etiológica responsável (Cotallo *et al.* 2003, Nair & Bataclan 2004, Ostrea *et al.* 2006, Cook & Stewart 2005). É consequência da persistência do padrão de circulação fetal (Cotallo *et al.* 2003, Nair & Bataclan 2004). A HPPRN classifica-se como secundária quando a sua etiologia se relaciona com uma patologia que afecta o RN no período neonatal imediato (Cotallo *et al.* 2003, Nair & Bataclan 2004, Cook & Stewart 2005). Podem ser patologias pulmonares, cardíacas, neurológicas ou metabólicas – **Tabela 2** (Gonçalves *et al.* 2004, Merenstein & Gardner 2006, Hay *et al.* 2007, Cotallo *et al.* 2003, Taeusch *et al.* 1991).

<p>Sem anomalias estruturais dos vasos pulmonares:</p> <ul style="list-style-type: none">• Hipoxia perinatal aguda;• Síndrome de aspiração de mecónio• Sépsis ou pneumonia (principalmente por EGB);• Hipotermia, acidose;• Hipoglicemia, hipocalcemia;• Depressão neurológica;• Choque.
<p>Com anomalias estruturais dos vasos pulmonares:</p> <ul style="list-style-type: none">• HPPRN primária ou idiopática;• Hipoxia fetal crónica: toxémia, insuficiência placentar, ...;• Encerramento fetal do <i>ductus arteriosus</i> por ingestão materna de inibidores das prostaglandinas;• Ventriculo único sem estenose pulmonar;• Hipertensão pulmonar crónica: RVPAT*, lesões obstrutivas do coração esquerdo.
<p>*RVPAT: retorno venoso pulmonar total anómalo.</p>

Tabela 2 – Principais causas de HPPRN. *Adaptado e traduzido de Cotallo et al. 2003.*

A HPPRN ocorre mais frequentemente associada ao Síndrome de aspiração de mecônio (SAM) – 50% –, seguido pela HPPRN idiopática – 20% –, pneumonia/sepsis – 20% – e Síndrome de dificuldade respiratória do recém-nascido (SDR) – 5% (Konduri, 2004, Farrow *et al.* 2005, Chotigeat *et al.* 2007).

7. Fisiopatologia

Existem essencialmente quatro mecanismos fisiopatológicos fundamentais responsáveis pela HPPRN: 1) vasoconstrição aguda provocada por hipoxia perinatal, fruto de uma lesão aguda, 2) síndrome de policitemia e hiperviscosidade, 3) hipertrofia pré-natal da camada muscular dos vasos pulmonares e 4) diminuição da área de secção do leito vascular pulmonar associada a hipoplasia pulmonar – **Tabela 3** (Perreault 2006, Nair & Bataclan 2004, Farrow *et al.* 2005).

<i>Vasoconstrição pulmonar</i> Asfixia perinatal Síndrome de aspiração de mecónio Síndrome de dificuldade respiratória Pneumonia bacteriana Síndrome de microtrombose pulmonar Hipoxémia severa ou acidose por qualquer causa Hipotermia Hipoglicemia
<i>Síndrome Policitemia e Hiperviscosidade</i>
<i>Hipertrofia da musculatura lisa da circulação arterial pulmonar</i> Hipoxia intra-uterina crónica Insuficiência placentar Pós-maturidade Encerramento do <i>ductus arteriosus</i> (ingestão materna de salicilatos; terapia materna com indometacina)
<i>Diminuição da área de secção do leito vascular pulmonar</i> Hipoplasia pulmonar primária Hérnia diafragmática Quistos pulmonares; malformação adenomatosa congénita Estenose arterial pulmonar periférica Displasia alvéolo-capilar congénita Deficiência de proteína B do surfactante

Tabela 3 – Condições associadas a HPPRN. *Adaptado e traduzido de Nair & Bataclan 2004.*

O resultado comum, de qualquer um dos mecanismos fisiopatológicos descritos, é a incapacidade de fazer a transição de uma RVP elevada e um FSP reduzido,

característicos da vida fetal, para uma RVP reduzida e um FSP elevado, próprios do RN – **Figura 4** (Gonçalves *et al.* 2004, Merenstein & Gardner 2006, Hay *et al.* 2007, Cotallo *et al.* 2003, Taeusch *et al.* 1991, Perreault 2006, Dakshinamurti 2005, Konduri 2004, Ostrea *et al.* 2006, Verklan 2006, Farrow *et al.* 2005).

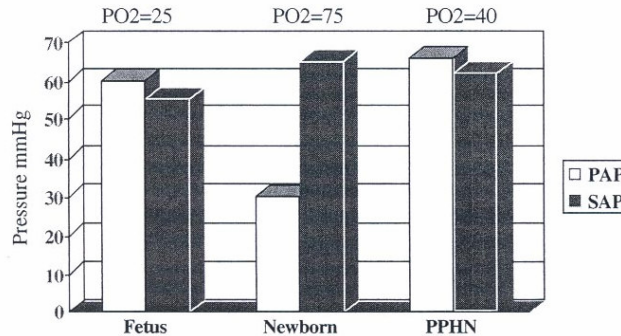


Figura 4 – Relação entre a pressão arterial pulmonar e a pressão arterial sistêmica no feto, no recém-nascido e no recém-nascido com HPPRN. PAP = pressão arterial pulmonar, SAP = pressão arterial sistêmica. *Adaptado de Konduri 2004.*

Assim, a hipertensão pulmonar é o resultado do desequilíbrio entre os factores mecânicos, humorais, neurais e físicos que normalmente são responsáveis pela diminuição do tónus vascular pulmonar após o nascimento (Gonçalves *et al.* 2004).

A RVP aumentada provoca hipoxémia, acidose e hipercapnia que, por sua vez, desencadeiam vasoconstrição pulmonar adicional, o que exacerba a redução de FSP e provoca aumento adicional da RVP (Merenstein & Gardner 2006, Gonçalves *et al.* 2004, Konduri 2004). Estabelece-se deste modo um ciclo vicioso (Merenstein & Gardner 2006, Nair & Bataclan 2004). A RVP elevada mantém a pressão do coração direito igual ou superior à pressão sistêmica, facto do qual resulta o *shunt* direito-esquerdo (Merenstein & Gardner 2006, Ostrea *et al.* 2006).

A HPPRN também tem repercussões, directas e indirectas, sobre a função miocárdica (Merenstein & Gardner 2006, Taeusch *et al.* 1991). A RVP persistentemente elevada provoca aumento da pós-carga do VD, para além de aumento das necessidades de O₂ e redução da entrega deste ao VD, parede posterior do VE e subendocárdio do VD (Taeusch *et al.* 1991, Ostrea *et al.* 2006). Deste modo, lesões isquémicas podem resultar em insuficiência ventricular – direita e esquerda – necrose dos músculos papilares e insuficiência tricúspide (Taeusch *et al.* 1991, Behrman *et al.* 2000, Ostrea *et al.* 2006). Por outro lado, o aumento da pós-carga do VD provoca desvio do septo para o VE, o que condiciona defeito do seu enchimento e, conseqüentemente, redução do débito cardíaco (Merenstein & Gardner 2006, Taeusch *et al.* 1991).

A morfologia da parede dos vasos pulmonares apresenta-se alterada, conseqüência do espessamento da camada média e adventícia (van Heijst *et al.* 2004). A fase tardia da HPPRN caracteriza-se por alterações fibróticas das paredes dos vasos pulmonares, o que condiciona um aumento irreversível da RVP (Dakshinamurti 2005).

8. Manifestações clínicas

Existem duas considerações importantes a fazer quanto à história dos RN com hipertensão pulmonar persistente. Por um lado, o reconhecimento de processos patológicos ou síndromes com elevada associação com o desenvolvimento de HPPRN e por outro, o *timing* do início da cianose e da deterioração do estado clínico do RN (Merenstein & Gardner 2006, Ostrea *et al.* 2006, Farrow *et al.* 2005).

Os sintomas iniciam-se maioritariamente nas primeiras 12 horas de vida e tornam-se rapidamente progressivos na falta de tratamento precoce e adequado (Gonçalves *et al.* 2004, Taeusch *et al.* 1991, Cotallo *et al.* 2003, Behrman *et al.* 2000, Merenstein & Gardner 2006, Dakshinamurti 2005, Nair & Bataclan 2004, Ostrea *et al.* 2006, Verklan 2006).

As manifestações clínicas consideradas *major* são a hipoxémia refractária ao aporte de oxigénio e a labilidade na oxigenação (Gonçalves *et al.* 2004, Behrman *et al.* 2000, Merenstein & Gardner 2006, Cotallo *et al.* 2003, Nair & Bataclan 2004, Ostrea *et al.* 2006). Para além destas, pode haver também cianose, taquipneia, tiragem, adejo nasal, gemido, taquicardia e acidose (Gonçalves *et al.* 2004, Cotallo *et al.* 2003, Behrman *et al.* 2000, Taeusch *et al.* 1991, Nair & Bataclan 2004). Podem, inclusivamente, existir sinais de insuficiência cardíaca congestiva e choque, como consequência das alterações miocárdicas (Behrman *et al.* 2000, Nair & Bataclan 2004, Ostrea *et al.* 2006).

A exploração cardiopulmonar pode ser normal ou revelar impulso ventricular direito proeminente – visível ou palpável – no bordo esternal esquerdo, *click* de ejeção sistólico pulmonar, 2º som cardíaco batido e sopro sistólico de insuficiência tricúspide – resultado da pressão da artéria pulmonar igual ou superior à pressão sistémica

(Gonçalves *et al.* 2004, Cotallo *et al.* 2003, Merenstein & Gardner 2006, Nair & Bataclan 2004, Ostrea *et al.* 2006).

9. Diagnóstico

A hipótese de diagnóstico de HPPRN deve ser cogitada na presença de um RN com hipoxemia refractária desde as primeiras horas de vida, frequentemente com hipercapnia associada (Cotallo *et al.* 2003).

O diagnóstico é estabelecido com base na história, exame físico e exames auxiliares de diagnóstico (Ostrea *et al.* 2006).

Os exames auxiliares de diagnóstico a realizar a qualquer RN com suspeita de hipertensão pulmonar persistente incluem: avaliação laboratorial – hemograma, glicemia, calcemia e magnesiemia –, gasimetria arterial, radiografia de tórax e ecocardiografia (Gonçalves *et al.* 2004, Merenstein & Gardner 2006).

A avaliação laboratorial reveste-se de grande importância, na medida em que permite o diagnóstico de situações que causam/favorecem a persistência de hipertensão pulmonar – são exemplos: anemia, policitemia, leucocitose (contextualizar num processo infeccioso – sepsis ou pneumonia), hipoglicemia, hipocalcemia e hipomagnesiemia (Gonçalves *et al.* 2004, Merenstein & Gardner 2006, Ostrea *et al.* 2006).

A gasimetria arterial demonstra hipoxemia, acidose e hipercapnia (Merenstein & Gardner 2006).

Um gradiente de pressão parcial de O₂ (PaO₂), entre as amostras recolhidas simultaneamente, uma pré-ductal e outra pós-ductal, igual ou superior a 10 mmHg indica a presença de *shunt* direito-esquerdo através do *ductus arteriosus* (Merenstein & Gardner 2006, Behrman *et al.* 2000, Hay *et al.* 2007, Cotallo *et al.* 2003). O mesmo raciocínio pode ser feito utilizando as medições da saturação de O₂ pré e pós-ductal (Gonçalves *et al.* 2004, Merenstein & Gardner 2006, Hay *et al.* 2007).

A radiografia do tórax desempenha um papel importante na avaliação de um RN em que se suspeita de HPPRN, podendo variar de normal a apresentar diversas alterações, nomeadamente, expressão da patologia pulmonar associada (Gonçalves *et al.* 2004, Hay *et al.* 2007, Nair & Bataclan 2004, Ostrea *et al.* 2006). Referenciando os achados radiográficos mais comuns, para além dos infiltrados relacionados com a patologia pulmonar associada, temos a proeminência dos segmentos da artéria pulmonar principal, cardiomegália ligeira a moderada, alterações da vascularização pulmonar – desde diminuída a aumentada – e sinais de insuficiência ventricular esquerda – congestão venosa pulmonar e cardiomegália (Merenstein & Gardner 2006, Taeusch *et al.* 1991, Hay *et al.* 2007, Ostrea *et al.* 2006).

Um componente essencial na avaliação inicial e durante o tratamento de um RN com insuficiência respiratória hipoxémica é o exame ecocardiográfico (Gonçalves *et al.* 2004, Taeusch *et al.* 1991, Fraisse *et al.* 2004, Ostrea *et al.* 2006, Verklan 2006, Farrow *et al.* 2005). Este exame permite avaliar a estrutura cardíaca e excluir doença cardíaca estrutural – nomeadamente cardiopatias congénitas cianóticas – e sobretudo diagnosticar patologia cardíaca cuja circulação sistémica é *ductus*-dependente e que, como tal, contra-indica a terapêutica vasodilatadora pulmonar (Gonçalves *et al.* 2004, Taeusch *et al.* 1991, Fraisse *et al.* 2004, Ostrea *et al.* 2006, Verklan 2006, Farrow *et al.* 2005). Para além disso, a ecocardiografia desempenha um papel fundamental, na medida em que permite documentar a pressão elevada na artéria pulmonar, a existência, direcção e grau de *shunt* a nível do *foramen oval* e *ductus arteriosus*, e avaliar a função cardíaca (Taeusch *et al.* 1991, Behrman *et al.* 2000, Hay *et al.* 2007, Cotallo *et al.* 2003, Gonçalves *et al.* 2004, Fraisse *et al.* 2004, Ostrea *et al.* 2006, Verklan 2006). Deste modo, na prática clínica, a definição de hipertensão pulmonar baseia-se nos dados

ecocardiográficos – **Tabela 4** (Gonçalves *et al.* 2004, Fraisse *et al.* 2004, Ostrea *et al.* 2006, Farrow *et al.* 2005, Kinsella & Abman 2005).

<p>- Ecocardiografia (melhor meio de diagnóstico; considerado imprescindível na avaliação de uma insuficiência respiratória hipoxêmica):</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Shunt</i> direito-esquerdo ou bidireccional através do <i>foramen ovale</i> ou do <i>ductus</i>;• Pressão elevada na artéria pulmonar (> 75 % da pressão sistêmica);• Septo auricular abaulado para a aurícula esquerda;• Insuficiência tricúspide;• Dilatação do ventrículo direito com desvio do septo;• Aumento do <i>ratio</i> fase de pré-ejecção ventricular direita/ ejeção ventricular direita. <p>- Quando a Ecocardiografia não está disponível (testes falíveis e/ou com potenciais efeitos adversos):</p> <ul style="list-style-type: none">• Medição simultânea da saturação de O₂ pré-ductal (mão direita) e pós-ductal (qualquer dos pés);• Teste da hiperóxia (colocar o RN com O₂ inalado a 100% - 5 a 10 min):<ul style="list-style-type: none">▪ PaO₂ < 50 mmHg – sugere doença cardíaca cianótica;▪ PaO₂ > 100 mmHg – sugere hipertensão pulmonar/ doença pulmonar primária (alterações da ventilação/ perfusão).• Manobra de hiperóxia com hiperventilação:<ul style="list-style-type: none">▪ Quando o teste anterior não foi conclusivo;▪ Hiperventilar para atingir PaCO₂ 30 a 35 mmHg e pH 7,45 a 7,55;▪ PaO₂ > 100 mmHg – sugere hipertensão pulmonar;▪ Se forem necessários parâmetros agressivos cancelar o teste.
--

Tabela 4 – Diagnóstico diferencial entre HPPRN e cardiopatia congênita cianótica.

Adaptado de Gonçalves *et al.* 2004.

O exame ecocardiográfico do RN com hipótese de diagnóstico de HPPRN permite também identificar subgrupos que requerem tratamentos específicos, para além de estabelecer factores de risco, nomeadamente de mortalidade (Fraisse *et al.* 2004, Ostrea *et al.* 2006, Kinsella & Abman 2005).

10. Tratamento

O enfoque do tratamento da HPPRN incide na prevenção e correcção de situações que causam/favorecem a persistência da hipertensão pulmonar, de modo a intervir no processo de desenvolvimento do ciclo vicioso descrito na fisiopatologia [página 15] (Merenstein & Gardner 2006). Assim, os objectivos do tratamento são: corrigir as causas subjacentes; diminuir a RVP, de modo a aumentar o FSP; manter adequada a pressão arterial sistémica (PAS); reverter o *shunt* direito-esquerdo; manter adequada a oxigenação dos tecidos e minimizar as lesões pulmonares induzidas pela ventilação (Ostrea *et al.* 2006, Merenstein & Gardner 2006, Verklan 2006, Taeusch *et al.* 1991, Behrman *et al.* 2000, Hay *et al.* 2007, Cotallo *et al.* 2003).

As medidas terapêuticas podem ser divididas em dois subgrupos principais, de suporte e específicas (Hay *et al.* 2007, Cotallo *et al.* 2003).

O tratamento de suporte inclui a correcção de situações concomitantes que favorecem e perpetuam a hipertensão pulmonar, nomeadamente, hipotermia, hipoglicemia, hipocalcemia, hipomagnesiemia, anemia, policitemia, infecção, hérnia diafragmática congénita (HDC), acidose e hipotensão sistémica (Cotallo *et al.* 2003, Verklan 2006, Taeusch *et al.* 1991, Ostrea *et al.* 2006, Nair & Bataclan 2004, Farrow *et al.* 2005, Behrman *et al.* 2000).

O tratamento específico compreende o suporte ventilatório, os vasodilatadores pulmonares, a reposição de surfactante e a oxigenação por membrana extracorporal (ECMO) (Cotallo *et al.* 2003, Merenstein & Gardner 2006, Verklan 2006, Taeusch *et al.* 1991, Ostrea *et al.* 2006, Nair & Bataclan 2004).

A manutenção de uma oxigenação adequada é o objectivo primordial do tratamento (Merenstein & Gardner 2006, Ostrea *et al.* 2006).

O frio provoca aumento da taxa metabólica, do consumo de O₂ e libertação de noradrenalina – vasoconstritor pulmonar (Taeusch *et al.* 1991). Deste modo, o RN deve ser mantido num ambiente calmo e termicamente neutro (Gonçalves *et al.* 2004, Merenstein & Gardner 2006, Ostrea *et al.* 2006, Verklan 2006).

Da labilidade da oxigenação destes RN resulta a necessidade de alterar a rotina de cuidados, reduzindo as manipulações e procedimentos invasivos ao mínimo indispensável – *hands off* –, de modo a evitar hipoxia iatrogénica (Gonçalves *et al.* 2004, Merenstein & Gardner 2006, Ostrea *et al.* 2006, Verklan 2006, Nair & Bataclan 2004, Taeusch *et al.* 1991). A monitorização contínua dos sinais vitais e da saturação de O₂ é vantajosa para conseguir alcançar esse objectivo (Merenstein & Gardner 2006).

Deve ser feita analgesia e sedação – morfina, fentanil, midazolam ou fenobarbital (Gonçalves *et al.* 2004, Merenstein & Gardner 2006, Nair & Bataclan 2004, Verklan 2006, Taeusch *et al.* 1991).

A utilização de bloqueadores neuromusculares/curarizantes – vecurónio, pancurónio – é controversa, dada a possibilidade de compromisso da ventilação e de ocultação de sinais de insuficiência respiratória (Verklan 2006, Nair & Bataclan 2004, Taeusch *et al.* 1991). Por vezes existe necessidade de recorrer à sua administração (Gonçalves *et al.* 2004, Merenstein & Gardner 2006, Ostrea *et al.* 2006, Behrman *et al.* 2000). Dado o aumento do risco de mortalidade associado ao seu uso, esta estratégia é utilizada apenas como último recurso, quando existe necessidade de sincronização do RN com o ventilador (Ostrea *et al.* 2006, Gonçalves *et al.* 2004).

Devem ser administrados antibióticos para tratamento de pneumonia e de sepsis (Gonçalves *et al.* 2004, Ostrea *et al.* 2006, Hay *et al.* 2007).

A manutenção da PAS diminui o *shunt* direito-esquerdo ao nível do *foramen ovale* e do *ductus arteriosus*, o que condiciona aumento do FSP e, portanto, da

oxigenação (Nair & Bataclan 2004, Ostrea *et al.* 2006, Gonçalves *et al.* 2004, Farrow *et al.* 2005). Para tal, utilizam-se expansores de volume – cristalóides e colóides – e fármacos inotrópicos – dopamina, dobutamina, adrenalina e milrinona (Gonçalves *et al.* 2004, Ostrea *et al.* 2006, Farrow *et al.* 2005, Verklan 2006, Nair & Bataclan 2004, Hay *et al.* 2007, Merenstein & Gardner 2006, Behrman *et al.* 2000). Tais medidas demonstraram aumentar também o débito cardíaco e o transporte sistémico de O₂ (Nair & Bataclan 2004, Verklan 2006, Gonçalves *et al.* 2004, Merenstein & Gardner 2006). No entanto, é necessário que a administração de volume seja feita com precaução, porque, se por um lado é necessário manter um volume sanguíneo circulante adequado, por outro deve evitar-se a sua administração em excesso (Gonçalves *et al.* 2004). A ecocardiografia parece desempenhar um papel importante no atingimento e monitorização desse ponto de equilíbrio (Gonçalves *et al.* 2004).

Contrariamente à alcalinização, sobre a qual existe alguma controvérsia, a correcção da acidose é um procedimento *standard* (Farrow *et al.* 2005, Verklan 2006, Ostrea *et al.* 2006, Cotallo *et al.* 2003, Hay *et al.* 2007). Estudos realizados em animais mostraram que a alcalose – respiratória e metabólica – tem um efeito vasodilatador sobre a vascularização pulmonar, diminuindo a RVP e melhorando a oxigenação (Taeusch *et al.* 1991, Merenstein & Gardner 2006, Farrow *et al.* 2005, Nair & Bataclan 2004). Para atingir esse objectivo pode recorrer-se à hiperventilação e à administração de bicarbonato de sódio – NaHCO₃ – (Taeusch *et al.* 1991, Behrman *et al.* 2000, Merenstein & Gardner 2006, Hay *et al.* 2007, Vitali & Arnold 2005).

Estudos realizados em animais mostraram que o efeito da hiperventilação depende da elevação do pH e não das mudanças da PaCO₂ (Farrow *et al.* 2005). No entanto, o benefício dessa alteração do pH a curto prazo não foi sistematicamente estudado em ensaios clínicos (Farrow *et al.* 2005). Alguns estudos mostraram que a alcalinização –

metabólica e respiratória – no tratamento da HPPRN não melhora significativamente os resultados clínicos e associa-se a sequelas neurológicas (Ostrea *et al.* 2006, Farrow *et al.* 2005, Nair & Bataclan 2004, Hosono *et al.* 2006). A alcalose pode provocar diminuição da perfusão cerebral por vasoconstrição, vasodilatação sistêmica e redução da entrega de O₂ aos tecidos pela hemoglobina (Ostrea *et al.* 2006, Farrow *et al.* 2005, Nair & Bataclan 2004, Behrman *et al.* 2000, Hosono *et al.* 2006). Por outro lado, a hiperventilação também pode induzir lesões pulmonares (Ostrea *et al.* 2006, Nair & Bataclan 2004, Tausch *et al.* 1991, Behrman *et al.* 2000).

No que diz respeito ao tratamento específico, dado ser este o principal objectivo do trabalho, será discutido em capítulos separados. Será desenvolvido o suporte ventilatório, desde a suplementação de oxigénio à ventilação mecânica [*capítulo10.1*], os vasodilatadores pulmonares, a reposição de surfactante [*capítulo10.9*] e a ECMO [*capítulo10.10*]. Os vasodilatadores pulmonares podem ser divididos em específicos e inespecíficos. Dentro dos específicos serão abordados, o NO inalado [*capítulo10.2*] e o sildenafil [*capítulo10.3*]. No que diz respeito aos inespecíficos serão focados os seguintes: tolazolina [*capítulo10.4*], sulfato de magnésio [*capítulo10.5*], prostaciclina [*capítulo10.6*], milrinona [*capítulo10.6*], antagonistas dos receptores da endotelina [*capítulo10.7*] e adenosina [*capítulo10.8*].

10.1. Suporte ventilatório

A suplementação de oxigénio a 100% e, se necessário, a ventilação mecânica (VM) constituem a base fundamental do tratamento da HPPRN (Nair & Bataclan 2004, Hay *et al.* 2007). Na maioria dos casos é necessário recorrer ao uso de VM (Gonçalves *et al.* 2004).

Pretende-se assim melhorar a ventilação alveolar de modo a diminuir a RVP e, conseqüentemente, aumentar o FSP e a oxigenação (Nair & Bataclan 2004, Hay *et al.* 2007, Verklan 2006, Merenstein & Gardner 2006).

O objectivo da VM é conseguir um volume pulmonar óptimo que permita o recrutamento alveolar e que, ao mesmo tempo, minimize o risco de lesões pulmonares – *ventilator-induced lung injury, VILI* (Farrow *et al.* 2005, Vitali & Arnold 2005).

Assim sendo, não se pode deixar de salientar a importância do conceito de ventilação protectora (Vitali & Arnold 2005, Nair & Bataclan 2004, Verklan 2006, Gonçalves *et al.* 2004, Bhutani *et al.* 2003, Hosono *et al.* 2006, Sánchez *et al.* 2003). Estudos realizados em animais demonstraram que a ventilação utilizando volume corrente baixo e estratégia de optimização do volume pulmonar, também conhecida como *open lung*, minimiza a ocorrência de lesões pulmonares quando comparada com a VM em modo tradicional com utilização de pressões e volumes elevados (Vitali & Arnold 2005).

Pode definir-se estratégia de optimização do volume pulmonar como a insuflação pulmonar progressiva até um óptimo recrutamento alveolar, traduzido por uma boa oxigenação com o mais baixo FiO_2 (Nona *et al.* 2004). A estratégia de optimização do volume pulmonar pode ser atingida utilizando pressão positiva no final da expiração (PEEP) ou ventilação de alta-frequência oscilatória (Vitali & Arnold 2005, Bhutani *et al.* 2003).

Neste contexto, tem-se verificado uma modificação do paradigma, no qual a hiperventilação, e a alcalose dela resultante, vêm dar lugar ao conceito de hipercapnia permissiva, com o objectivo de diminuir as lesões – *ver também referências sobre hiperventilação e alcalose no capítulo 10* – (Hosono *et al.* 2006, Ostrea *et al.* 2006). Todavia, não existe actualmente evidência que fundamente a utilização desta estratégia (Hosono *et al.* 2006, Ostrea *et al.* 2006).

Assim, para além da hiperventilação, a ventilação de alta-frequência é a outra estratégia mais utilizada no tratamento da HPPRN.

Ventilação de alta-frequência (VAF) é usada para descrever um grupo heterogéneo de modos ventilatórios que se caracterizam por frequências respiratórias que excedem a frequência respiratória fisiológica e volumes correntes próximos ou menores que o espaço morto anatómico (Ostrea *et al.* 2006, Bhutani *et al.* 2003, Nair & Bataclan 2004, Verklan 2006). Fazem parte deste grupo a VAF em jacto (*high-frequency jet ventilation*), a VAF de fluxo interrompido (*high-frequency flow interruption ventilation*) e a VAF oscilatória (VAFO) (Ostrea *et al.* 2006).

O potencial da VAF para reduzir as lesões pulmonares devidas a volutrauma, atelectrauma e barotrauma tem sido defendido (Ostrea *et al.* 2006, Bhutani *et al.* 2003, Nona *et al.* 2004, Gonçalves *et al.* 2004, Nair & Bataclan 2004).

A VAFO constitui o único modo ventilatório de VAF na qual tanto a inspiração como a expiração são activas (Ostrea *et al.* 2006, Bhutani *et al.* 2003). Este é o modo de ventilação preferido quando coexistem doenças pulmonares parenquimatosas com HPPRN (Ostrea *et al.* 2006).

A utilização da VAFO como terapêutica de “resgate” é controversa, no entanto, pode ser usada quando se pretende evitar a utilização de ECMO (Nair & Bataclan 2004, Verklan 2006). Cerca de 50% das crianças com insuficiência respiratória severa que

preenchem os critérios para ECMO podem ser tratadas com sucesso utilizando a VAFO (Nair & Bataclan 2004). Por outro lado, está demonstrado que a associação de VAFO com iNO tem um efeito sinérgico, proporcionando melhores resultados que o uso de cada terapia separadamente (Verklan 2006, Vitali & Arnold 2005, Ostrea *et al.* 2006, Bhutani *et al.* 2003, Hwang *et al.* 2004). A VAFO permite recrutar os alvéolos atelectásicos, o que resulta numa melhor distribuição e conseqüentemente efeito do NO – vasodilatador pulmonar selectivo (Vitali & Arnold 2005, Ostrea *et al.* 2006, Bhutani *et al.* 2003, Konduri 2004).

A redução do suporte ventilatório – “desmame” – deve fazer-se cuidadosa e lentamente dada a vasorreactividade aumentada da circulação pulmonar na HPPRN (Nair & Bataclan 2004).

10.2. Óxido nítrico inalado (iNO)

O NO é um dos reguladores endógenos *major* do tónus vascular (Finer & Barrington 2006, Nair & Bataclan 2004, Aloy 2003). É gerado durante a conversão da L-arginina em L-citrulina pela enzima eNOS – **Figura 5** (Perreault 2006, Finer & Barrington 2006, Gonçalves *et al.* 2004). Difunde-se depois para a camada de células musculares lisas, onde activa a sGC, por ligação ao seu componente heme e, conseqüentemente, a produção de cGMP (Perreault 2006, Finer & Barrington 2006, Abman 2007, Fioretto 2003). Os mecanismos pelo qual o cGMP provoca relaxamento das células musculares lisas são múltiplos, nomeadamente através da diminuição do cálcio citosólico (Finer & Barrington 2006, Viellevoye *et al.* 2007).

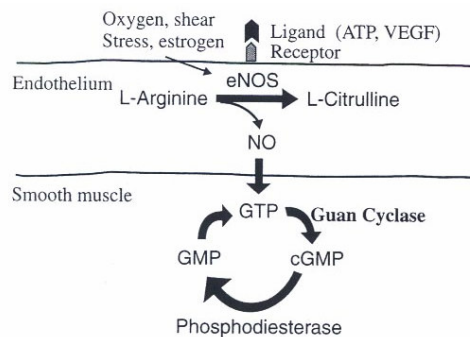


Figura 5 – Síntese e liberação de NO do endotélio e o seu efeito no músculo liso vascular. *Adaptado de Konduri 2004.*

O factor de crescimento endotelial vascular é também um importante vasodilatador, que medeia a liberação de NO (Nair & Bataclan 2004, Perreault 2006, Abman 2007).

A produção endógena de NO pela vascularização pulmonar encontra-se reduzida nos RN com HPPRN (Merenstein & Gardner 2006, Fioretto 2003). Assim, a terapêutica com iNO desempenha um papel central no tratamento da HPPRN, sendo considerada

como *gold standard* (Ostrea *et al.* 2006, Jankov & McNamara 2005, Kinsella 2006, Lorch *et al.* 2004).

O iNO é uma medida terapêutica custo-efectiva no tratamento de HPPRN (Lorch *et al.* 2004). É um vasodilatador pulmonar selectivo, com efeitos macro e microselectivos (Hosono *et al.* 2006, Farrow *et al.* 2005, Konduri 2004, Gonçalves *et al.* 2004, Merenstein & Gardner 2006, Fioretto 2003, Sánchez *et al.* 2003). O efeito macrosselectivo é obtido por vasodilatação directa das artérias pulmonares, enquanto o microselectivo se deve à acção limitada nas áreas ventiladas do pulmão (Fioretto 2003, Kinsella & Abman 2005). Como tal, o iNO diminui a RVP, aumenta o FSP e, como resultante, aumenta a oxigenação, sem no entanto reduzir a PAS (Merenstein & Gardner 2006, Nair & Bataclan 2004, Gonçalves *et al.* 2004, Cotallo *et al.* 2003).

O iNO difunde-se dos espaços alveolares, através da membrana alvéolo-capilar, para as células musculares arteriais pulmonares, onde provoca vasodilatação pelo mecanismo descrito previamente – **Figura 6** (Konduri 2004, Gonçalves *et al.* 2004). Difunde-se depois para o lúmen arterial pulmonar, onde é rapidamente inactivado por ligação à hemoglobina, dando origem à metahemoglobina (Konduri 2004, Farrow *et al.* 2005, Gonçalves *et al.* 2004, Fioretto 2003).

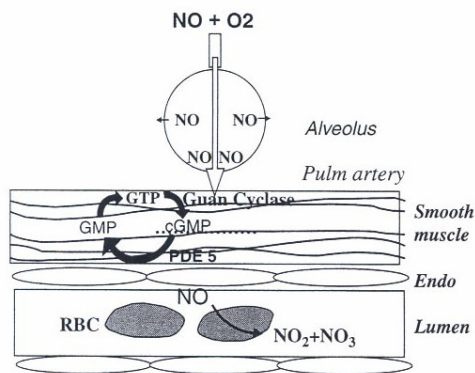


Figura 6 – Mecanismo da vasodilatação pulmonar selectiva causada pelo iNO. Adaptado de Konduri 2004.

O NO possui uma afinidade muito elevada para a hemoglobina – 5 a 20 vezes maior que o O₂ – formando metahemoglobina (Gonçalves *et al.* 2004). Desta ligação resulta também a formação de dióxido de nitrogénio (NO₂) e peróxido de nitrogénio (NO₃) (Konduri 2004, Ostrea *et al.* 2006, Fioretto 2003).

São apontadas várias razões para considerar o iNO como um vasodilatador ideal (Konduri 2004, Farrow *et al.* 2005). Entre elas destacam-se: 1) o seu efeito pulmonar selectivo, fruto da rápida inactivação por ligação à hemoglobina; 2) a não alteração desse mesmo efeito pelos *shunts* extra-pulmonares; 3) a capacidade de otimizar a relação ventilação/perfusão, e consequentemente, as trocas gasosas, uma vez que a vasodilatação ocorre nos segmentos ventilados do pulmão; 4) o efeito vasodilatador mesmo na presença de lesão das células endoteliais, situação frequente na HPPRN e 5) a rapidez e potência do efeito (Konduri 2004, Farrow *et al.* 2005, Ostrea *et al.* 2006, Kinsella & Abman 2005, Aloy 2003).

Todavia, os efeitos do iNO não se esgotam no seu efeito vasodilatador. Tem também propriedades anti-oxidantes, anti-inflamatórias, anti-proliferativas e anti-trombóticas (Viellevoye *et al.* 2007, Ostrea *et al.* 2006, Kinsella & Abman 2005, Fioretto 2003).

Vários estudos randomizados controlados demonstraram que a terapêutica com iNO melhora significativamente a oxigenação – em 50% a 70% dos RN tratados – e reduz a necessidade de ECMO em RN com idade gestacional superior a 34 semanas com insuficiência respiratória hipoxémica (Farrow *et al.* 2005, Nair & Bataclan 2004, Konduri 2004, Abman 2007, Ostrea *et al.* 2006, Calhoun *et al.* 2006, Merenstein & Gardner 2006, Finer & Barrington 2006, Williams *et al.* 2004). Apresenta ainda a vantagem adicional da melhoria da oxigenação sistémica não ser dependente de

hipocapnia excessiva como acontece no uso da hiperventilação, evitando deste modo as suas complicações – *descritas no capítulo 10* (Hosono *et al.* 2006).

Segundo Sadiq *et al.* (2003) a administração de iNO em RN com HPPRN moderada, para além de melhorar a oxigenação e reduzir a necessidade de suporte ventilatório, previne a progressão para HPPRN severa.

No entanto, o iNO não reduz a mortalidade, nem tão-pouco a duração da hospitalização ou do suporte ventilatório (Farrow *et al.* 2005, Merenstein & Gardner 2006, Wiswell *et al.* 2007, Hosono *et al.* 2006).

A resposta ao tratamento com iNO não é uniforme e depende do mecanismo fisiopatológico subjacente, da situação clínica e do tempo de resposta ao iNO (Nair & Bataclan 2004, Konduri 2004, Hwang *et al.* 2004, Jankov & McNamara 2005, Ichiba *et al.* 2003).

A terapêutica com iNO não melhora consistentemente a oxigenação, não reduz a necessidade de ECMO, nem melhora os resultados clínicos em RN com HDC (Farrow *et al.* 2005, Ostrea *et al.* 2006, Konduri 2004, Finer & Barrington 2006, Kinsella & Abman 2005). Alguns resultados apontam inclusivamente para um agravamento do prognóstico (Finer & Barrington 2006, Fioretto 2003, Travadi & Patole 2003). A indicação apropriada para o seu uso neste grupo é a estabilização do RN, sendo usado como “ponte” para a ECMO (Konduri 2004).

Por outro lado, a sua utilização em RN com menos de 34 semanas de gestação permanece controversa, existindo a necessidade da realização de estudos que sustentem a recomendação da sua utilização (Abman 2007, Konduri 2004, Viellevoye *et al.* 2007, Kinsella & Abman 2005, Kinsella 2006, Bhandari 2003). Segundo Tanaka *et al.* (2007) o uso de iNO em pré-termos com menos de 34 semanas de gestação com HPPRN diminui o risco de paralisia cerebral.

Estudos de *follow-up* não mostraram aumento significativo da incidência de doença pulmonar crônica ou sequelas no neurodesenvolvimento nos RN tratados com iNO em relação aos controlos (Farrow *et al.* 2005, Finer & Barrington 2006, Hosono *et al.* 2006, Fioretto 2003, Chotigeat *et al.* 2007).

O iNO é o único vasodilatador pulmonar cujo uso clínico é recomendado (Ostrea *et al.* 2006). A terapia com iNO foi aprovada pela *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para RN com idade gestacional > 34 semanas com insuficiência respiratória hipoxêmica e evidência clínica ou ecocardiográfica de HPPRN (Merenstein & Gardner 2006, Konduri 2004, Finer & Barrington 2006).

O tratamento com iNO é uma ferramenta muito útil para a estabilização de RN durante o transporte e antes de ECMO (Ostrea *et al.* 2006, Farrow *et al.* 2005, Kinsella & Abman 2005).

A efectividade da terapêutica com iNO depende do grau inicial de vasoconstrição pulmonar e de hipoxia, da gravidade da doença pulmonar subjacente e do adequado recrutamento alveolar, de modo a diminuir o *shunt* intrapulmonar e, conseqüentemente, melhorar a entrega de iNO ao sistema pulmonar (Ostrea *et al.* 2006).

Assim, várias terapias adjuvantes demonstraram ter impacto na resposta ao iNO (Konduri 2004, Merenstein & Gardner 2006). As estratégias usadas para melhorar a expansão pulmonar e, secundariamente, o recrutamento alveolar, otimizando a distribuição do iNO pela circulação pulmonar, são a terapia com surfactante e a VAF (Konduri 2004, Farrow *et al.* 2005).

Não existe consenso quanto ao modo de utilização do iNO na prática clínica. Ainda que na maioria dos estudos se inicie o uso de iNO com índice de oxigenação (IO) ≥ 25 , parecem existir situações onde o seu início mais precocemente poderá trazer

benefícios, no entanto isso ainda não é claro (Konduri 2004, Farrow *et al.* 2005, Aloy 2003, Finer & Barrington 2006, Ostrea *et al.* 2006).

No que diz respeito às doses, a recomendação corrente é o início com 20 ppm (Konduri 2004, Finer & Barrington 2006). Todavia, estudos mostram que uma dose inicial de 5 ppm melhora efectivamente a oxigenação (Konduri 2004). Contudo, é importante salientar que a melhoria da oxigenação nem sempre reflecte uma diminuição óptima da RVP (Farrow *et al.* 2005). Por outro lado, doses iniciais superiores a 20 ppm não são mais efectivas na melhoria da oxigenação, mas em contrapartida, associam-se a maior incidência de metahemoglobinémia e exposição a NO₂ (Konduri 2004, Kinsella & Abman 2005). Doses superiores e mantidas a 80 ppm associam-se a toxicidade como consequência dos níveis aumentados de metahemoglobina e NO₂ (Farrow *et al.* 2005, Kinsella & Abman 2005).

Apesar de o iNO ser uma terapêutica segura quando utilizada nas doses recomendadas, devem ser feitas algumas monitorizações de modo a prevenir complicações (Ostrea *et al.* 2006, Nair & Bataclan 2004, Gonçalves *et al.* 2004, Fioretto 2003). De salientar, a determinação da metahemoglobinémia e a concentração de NO e NO₂ no ar exalado (Ostrea *et al.* 2006, Nair & Bataclan 2004, Gonçalves *et al.* 2004, Kinsella & Abman 2005).

A concentração de metahemoglobina é normalmente inferior a 5%, valor que não interfere significativamente com a capacidade de oxigenação (Ostrea *et al.* 2006, Aloy 2003).

A metahemoglobinémia clínica ocorre quando os níveis de hemoglobina circulante sob a forma de metahemoglobina são superiores a 10% (Verklan 2006). O NO liga-se à hemoglobina e oxida o ferro do grupo heme transformando-o do estado

ferroso (Fe^{2+}) para o estado férrico (Fe^{3+}), o qual é incapaz de transportar O_2 (Verklan 2006).

Os sintomas de metahemoglobinemia incluem taquicardia, cianose e aumento da dificuldade respiratória podendo conduzir à morte (Verklan 2006).

O NO_2 é altamente tóxico para as células epiteliais pulmonares (Farrow *et al.* 2005).

Apesar da elevada eficácia desta terapêutica, alguns RN não respondem ao tratamento com iNO – entre 27% e 60% dependendo dos estudos – ou desenvolvem hipertensão pulmonar *rebound* (Calhoun *et al.* 2006, Ostrea *et al.* 2006, Viellevoye *et al.* 2007, Jankov & McNamara 2005).

Em alguns casos, após descontinuação da terapêutica com iNO surge hipoxemia e hipertensão pulmonar de *rebound* (Calhoun *et al.* 2006, Ostrea *et al.* 2006, Verklan 2006, Fioretto 2003, Konduri 2004). Especula-se que tal aconteça secundariamente à supressão da produção de NO endógeno pela administração de iNO ou por alteração da via do cGMP (Ostrea *et al.* 2006, Viellevoye *et al.* 2007, Fioretto 2003). De modo a prevenir a ocorrência desta situação é necessário diminuir muito gradualmente o iNO (Gonçalves *et al.* 2004, Konduri 2004).

Por último, uma vez que o iNO não melhora a oxigenação em todos os RN e mesmo quando isto acontece nem sempre é mantida, o seu uso clínico não deve atrasar a transferência para um centro com ECMO disponível (Farrow *et al.* 2005). Daí resulta a necessidade tão importante de tentar diferenciar entre os RN que provavelmente responderão ao tratamento com iNO e aqueles que requerem transferência imediata para um centro com ECMO disponível (Jankov & McNamara 2005).

10.3. Sildenafil

Tal como foi descrito nos capítulos anteriores, a via NO-cGMP desempenha um papel fulcral na fisiopatologia da HPPRN e, como consequência disso, também no seu tratamento (Abman 2007).

As fosfodiesterases (PDE) constituem a única via conhecida de hidrólise do cGMP e controlo da intensidade e duração da transdução de sinal mediada por este segundo mensageiro (Abman 2007, Ostrea *et al.* 2006).

Actualmente conhecem-se 13 famílias de isoenzimas PDE, tendo várias sido identificadas nas artérias pulmonares em humanos (Abman 2007).

A PDE5 é uma isoforma específica do cGMP, encontrada especialmente em grandes concentrações nos pulmões fetais e responsável pela manutenção activa de alta RVP (Abman 2007, Ostrea *et al.* 2006, Konduri 2004, Travadi & Patole 2003). A actividade da PDE5 pulmonar, marcadamente elevada durante a vida fetal, diminui rapidamente ao nascimento, o que sugere a sua importância na manutenção de RVP baixa no período pós-natal (Abman 2007). Assim, se justifica a importância dos inibidores das PDE no tratamento da HPPRN (Abman 2007, Ostrea *et al.* 2006).

O sildenafil é um potente e altamente selectivo inibidor da PDE5 (Leibovitch *et al.* 2007, Calhoun *et al.* 2006, Verklan 2006). A inibição específica desta enzima inibe a hidrólise do cGMP (Viellevoye *et al.* 2007, Ostrea *et al.* 2006, Konduri 2004, Leibovitch *et al.* 2007). Esta inibição causa vasodilatação pulmonar pelo aumento da concentração de cGMP e também pela potenciação do efeito do NO – **Figura 7** (Ostrea *et al.* 2006, Konduri 2004, Verklan 2006, Leibovitch *et al.* 2007, Shekerdemian *et al.* 2002).

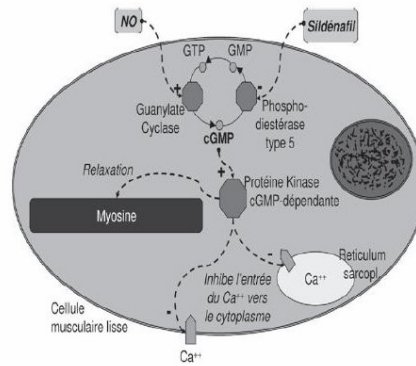


Figura 7 – Mecanismo de acção do sildenafil. Adaptado de Viellevoye et al. 2007.

A selectividade deste efeito é explicada pela elevada concentração de PDE5 nas células musculares lisas da vascularização pulmonar (Ostrea *et al.* 2006, Konduri 2004, Leibovitch *et al.* 2007, Baquero *et al.* 2006). Daí advém a vantagem teórica, relativamente aos vasodilatadores inespecíficos, de não afectar a PAS (Viellevoye *et al.* 2007, Leibovitch *et al.* 2007, Merenstein & Gardner 2006, Shekerdemian *et al.* 2002, Travadi & Patole 2003).

Todavia, existem situações em que a terapêutica com sildenafil pode provocar hipotensão sistémica, resultando no agravamento do *shunt* direita-esquerda e da hipoxémia (Konduri 2004, Leibovitch *et al.* 2007, Calhoun *et al.* 2006, Juliana & Abbad 2005). De salientar, particularmente, os RN medicados com nitratos intravenosos assim como aqueles com sepsis – os mediadores inflamatórios aumentam a concentração de NO endógeno e cGMP – (Leibovitch *et al.* 2007, Calhoun *et al.* 2006, Juliana & Abbad 2005).

É importante referir também que a vasodilatação pulmonar causada pelo sildenafil não é confinada apenas aos segmentos ventilados do pulmão, o que potencialmente pode agravar a relação ventilação/perfusão e a hipoxémia (Konduri 2004, Juliana & Abbad 2005).

A importância do estudo do papel do sildenafil como estratégia terapêutica é justificada pela falta de resposta ao tratamento com NO – considerado o *gold standard* – numa percentagem significativa de doentes e pelos altos custos envolvidos e falta de infra-estruturas em algumas partes do mundo que condicionam a indisponibilidade de iNO e ECMO (Juliana & Abbad 2005, Leibovitch *et al.* 2007, Baquero *et al.* 2006).

O sildenafil foi estudado em modelos animais de HPPRN nos quais mostrou ser um vasodilatador pulmonar selectivo sem efeitos na PAS e potenciador dos efeitos do iNO quando administrado por via oral, intravenosa ou inalatória (Leibovitch *et al.* 2007, Travadi & Patole 2003).

Num modelo animal de SAM e HPPRN, Shekerdeman *et al.* (2002) demonstraram que sildenafil intravenoso é um vasodilatador pulmonar tão efectivo como iNO. Não verificaram efeitos adversos hemodinâmicos sistémicos nem na oxigenação. O sildenafil aumentou ainda o débito cardíaco em 30%. Com este estudo o sildenafil ficou conotado como vasodilatador pulmonar selectivo e altamente efectivo.

Juliana & Abbad (2005) publicaram um caso clínico de HPPRN severa refractária ao tratamento de suporte, que na ausência de iNO e de ECMO, foi tratado com sucesso com sildenafil.

Simiyu *et al.* (2006) publicaram também dois casos de HPPRN tratados com sildenafil com sucesso.

Em 2006 foi publicado um estudo piloto randomizado duplo cego com RN com HPPRN tratados com sildenafil oral levado a cabo por Baquero *et al.*. O estudo foi realizado numa Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais na Colômbia, onde tanto iNO, VAF como ECMO não estavam disponíveis. O sildenafil foi facilmente administrado e bem tolerado comparativamente ao placebo e mostrou uma melhoria do IO. Daí se extrapolou que o sildenafil pode ser uma terapêutica efectiva para a HPPRN.

Foi realizada por Shah & Ohlsson (2007) uma metanálise sobre dois estudos clínicos controlados, um randomizado e outro quase randomizado, utilizando o sildenafil na indisponibilidade de iNO e VAF (total de 37 RN incluídos nos dois estudos). Ambos os estudos mostraram aumento significativamente estatístico da oxigenação no grupo que recebeu sildenafil. Um dos estudos mostrou ainda um efeito protector em relação à mortalidade a favor do grupo tratado com sildenafil. Não foram reportados efeitos adversos importantes.

Um estudo retrospectivo que estudou RN com HPPRN e HDC refractários ao iNO tratados com sildenafil sugeriu que este melhora o débito cardíaco (Noori *et al.* 2007).

Está descrito um caso clínico que sugere o aparecimento de retinopatia da prematuridade severa induzida pelo sildenafil em RN pré-termo com hipertensão pulmonar severa (Leibovitch *et al.* 2007, Viellevoye *et al.* 2007).

Assim, a evidência actualmente disponível sugere que o sildenafil: 1) é um vasodilatador pulmonar selectivo sem efeitos adversos *major*; 2) é tão efectivo como o iNO; 3) pode ser útil na prevenção do efeito *rebound* associado ao tratamento com iNO; 4) a sua associação com iNO é mais efectiva do que cada um deles em monoterapia; 5) representa uma ferramenta terapêutica de especial relevo quando o iNO e ECMO não se encontram disponíveis (Juliana & Abbad 2005, Baquero *et al.* 2006, Shekerdemian *et al.* 2002, Shah & Ohlsson 2007, Leibovitch *et al.* 2007, Merenstein & Gardner 2006, Travadi & Patole 2003).

Em suma, apesar de à luz do conhecimento actual o sildenafil representar uma arma terapêutica muito promissora no tratamento da HPPRN, são necessários estudos clínicos randomizados controlados realizados em larga escala, de modo a que o seu uso clínico possa ser recomendado (Baquero *et al.* 2006, Shah & Ohlsson 2007, Leibovitch

et al. 2007, Bentlin *et al.* 2005, Calhoun *et al.* 2006, Ostrea *et al.* 2006, Viellevoye *et al.* 2007).

Entre outras, é necessário esclarecer questões como: 1) potenciais interações da PDE5 e a sua distribuição nos tecidos extra-pulmonares; 2) repercussão do sildenafil na função cardíaca, pulmonar e hemodinâmica sistêmica, especialmente, na presença de sepsis; 3) potencial papel do sildenafil como terapêutica de “resgate” quando o iNO falha; 4) impacto desta terapêutica nos RN com insuficiência hepática ou medicados com antibióticos ou outros fármacos que podem reduzir a *clearence* do sildenafil; 5) segurança, nomeadamente, possíveis consequências do uso de sildenafil a longo prazo; 6) farmacocinética, de modo a determinar as doses ótimas e as vias de administração (Travadi & Patole 2003, Juliana & Abbad 2005, Leibovitch *et al.* 2007, Bentlin *et al.* 2005).

10.4. Tolazolina

A tolazolina é um bloqueador α -adrenérgico não selectivo com propriedades colinérgicas e indutoras da libertação de histamina (Nair & Bataclan 2004, Ostrea *et al.* 2006, Behrman *et al.* 2000, Taeusch *et al.* 1991).

Este fármaco tem um efeito vasodilatador não selectivo (Taeusch *et al.* 1991, Cotallo *et al.* 2003, Verklan 2006). Segundo alguns estudos, o seu efeito na circulação sistémica é tão ou mais proeminente do que aquele na circulação pulmonar (Taeusch *et al.* 1991). Daí se entende facilmente que o principal efeito adverso desta terapêutica seja a hipotensão sistémica (Verklan 2006, Merenstein & Gardner 2006, Cotallo *et al.* 2003).

A sua administração exige normalmente suporte circulatório com expansores de volume e fármacos inotrópicos (Merenstein & Gardner 2006, Taeusch *et al.* 1991, Behrman *et al.* 2000).

A tolazolina tem uma percentagem de resposta de aproximadamente 60% e uma elevada percentagem de complicações – 70% (Nair & Bataclan 2004, Taeusch *et al.* 1991). As complicações incluem, para além da hipotensão sistémica, oligúria, hemorragia gastrointestinal, perfuração duodenal e trombocitopenia (Nair & Bataclan 2004, Ostrea *et al.* 2006).

Apesar da administração intratraqueal parecer ser útil e ter algumas vantagens em relação à intravenosa, a evidência científica a esse respeito é insuficiente (Hartigan 2003, Nair & Bataclan 2004).

As complicações frequentes aliadas ao advento do iNO, vasodilatador pulmonar selectivo, levaram ao abandono da utilização da tolazolina no tratamento da HPPRN (Verklan 2006, Nair & Bataclan 2004).

10.4. Sulfato de magnésio (MgSO₄)

O sulfato de magnésio parece ocupar um lugar importante no tratamento da HPPRN, particularmente nos países em que o acesso a terapêuticas como VAF, iNO e ECMO não existe ou é limitado (Chandran *et al.* 2004, Ho & Rasa 2007).

O mecanismo de acção do MgSO₄ no tratamento da HPPRN é apenas parcialmente entendido (Ho & Rasa 2007). Em modelos animais demonstrou ter um efeito modulador do tónus vascular (Ho & Rasa 2007). O magnésio é um antagonista fisiológico do cálcio (Chandran *et al.* 2004, Ho & Rasa 2007, Nair & Bataclan 2004). Ao bloquear a entrada de cálcio nas células musculares promove vasodilatação (Chandran *et al.* 2004, Ho & Rasa 2007).

Para além do efeito vasodilatador potente, o MgSO₄ tem também acção sedativa, relaxante muscular, broncodilatadora e alcalinizante associada (Chandran *et al.* 2004, Ho & Rasa 2007).

As principais complicações são hipotonia, hipotensão e paragem cardiorespiratória (Ho & Rasa 2007). No entanto, com a manutenção de níveis de magnesiemia entre 3.5 e 5.5 mmol/l a sua ocorrência é muito pouco provável (Nair & Bataclan 2004, Chandran *et al.* 2004).

Vários estudos não randomizados demonstraram a eficácia da administração intravenosa de MgSO₄ no tratamento da HPPRN – aumento significativo da oxigenação traduzido no aumento da PaO₂ e diminuição do IO – (Chandran *et al.* 2004, Ho & Rasa 2007, Nair & Bataclan 2004, Konduri 2004).

Chandran *et al.* (2004) demonstraram que o MgSO₄ é um vasodilatador pulmonar eficaz e seguro, sem efeitos adversos sistémicos significativos, nomeadamente hipotensão.

Tratando-se de uma terapêutica barata, segura e fácil de administrar e monitorizar quando comparada com outros vasodilatadores, como por exemplo a tolazolina, o MgSO_4 parece ser muito promissor, especialmente nos países em desenvolvimento, onde o acesso à VAF, iNO e ECMO é limitado (Chandran *et al.* 2004).

Contudo, a falta de estudo clínicos randomizados controlados que fundamentem o seu uso impede que o MgSO_4 seja recomendado como tratamento da HPPRN (Ho & Rasa 2007). Daí resulta a necessidade da realização desses estudos (Ho & Rasa 2007).

10.6. Prostaciclina (PGI₂) e milrinona

A prostaciclina é um potente vasodilatador cujos efeitos são complementares aos do NO (Konduri 2004, Guisán *et al.* 2005).

A PGI₂, metabolito do ácido araquidónico produzido no endotélio, estimula a AC, presente nas células musculares lisas vasculares, a produzir cAMP o que provoca vasodilatação – **Figura 8** (Verklan 2006, Rashid *et al.* 2006, Guisán *et al.* 2005).

A PGI₂ tem também acção anti-agregante plaquetar e inibidora da proliferação do músculo liso (Guisán *et al.* 2005).

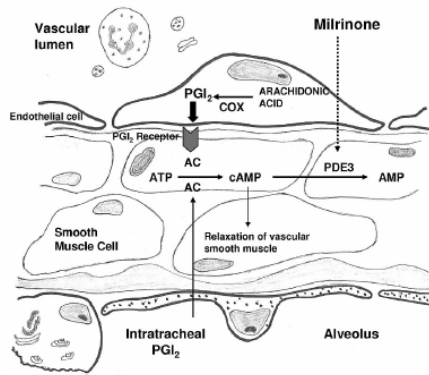


Figura 8 – Via de transdução de sinal do sistema PGI₂-cAMP. A PGI₂ e a milrinona aumentam o cAMP por mecanismos diferentes e assim, a combinação destas duas aumentará mais os níveis de cAMP permitindo o relaxamento do músculo liso vascular. *Adaptado de Rashid et al. 2006.*

A via PGI₂-cAMP desempenha um papel de relevo na fisiopatologia da HPPRN e, como tal, também no seu tratamento (Rashid *et al.* 2006). A PGI₂ é um dos mediadores *major* responsável pela diminuição da RVP pós-natal (Rashid *et al.* 2006, Farrow *et al.* 2005, Verklan 2006).

São escassos os estudos sobre o uso de PGI₂ no tratamento da HPPRN (Rashid *et al.* 2006). O seu uso no tratamento da HPPRN foi investigado através de administração por via intravenosa e inalatória (Konduri 2004, Guisán *et al.* 2005).

Os resultados obtidos com PGI₂ intravenosa mostraram uma diminuição da pressão da artéria pulmonar (PAP) e melhoria da oxigenação (Konduri 2004). Relativamente aos efeitos sobre a PAS, os resultados entre estudos são díspares, o que implica algumas precauções com esta terapêutica, dada a possibilidade de ocorrência de hipotensão sistémica e resultante diminuição da oxigenação (Konduri 2004).

A administração por via inalatória oferece o potencial de maior selectividade pulmonar – **Figura 8** (Konduri 2004, Ostrea *et al.* 2006, Perreault 2006).

Fazem parte da literatura mais recente alguns casos clínicos com o uso de iloprost, um análogo sintético da PGI₂, no tratamento da HPPRN.

Ehlen & Wiebe (2003) publicaram um caso clínico de HPPRN severa refractária ao tratamento convencional, incluindo VAFO e iNO, que foi tratado com iloprost endotraqueal e inalado como terapêutica de “resgate”. Verificou-se um aumento substancial da oxigenação e a reversão persistente do *shunt* direito-esquerdo, apesar de o RN ter acabado por falecer por falência multi-orgânica.

Guisán *et al.* (2005) publicaram também um caso clínico de HPPRN no qual foi introduzido iloprost inalado dada a não resposta ao tratamento com iNO e a impossibilidade de realizar ECMO. O RN evoluiu favoravelmente com melhoria da oxigenação.

Por último, Chotigeat & Jaratwashirakul (2007) reportaram quatro casos de HPPRN refractária ao tratamento convencional, inclusive sildenafil oral, que foram tratados com sucesso com iloprost endotraqueal e sem efeitos adversos.

Apesar dos casos clínicos enumerados anteriormente encorajarem a utilização de iloprost inalado e endotraqueal na prática clínica, actualmente a experiência em neonatologia é limitada (Guisán *et al.* 2005). São necessários estudos clínicos randomizados controlados que demonstrem a sua segurança, eficácia como opção terapêutica – nomeadamente, no que diz respeito ao impacto na sobrevida e necessidade de ECMO – e as doses aplicáveis ao RN (Guisán *et al.* 2005, Ehlen & Wiebe 2003, Konduri 2004).

A milrinona inibe selectivamente a PDE3 (Rashid *et al.* 2006, Travadi & Patole 2003, McNamara *et al.* 2006). Dessa inibição resulta a acumulação de cAMP no miocárdio e músculo liso vascular e, conseqüentemente, melhoria da função miocárdica e vasodilatação – **Figura 8** (Rashid *et al.* 2006).

É parca a evidência existente sobre o uso de milrinona no tratamento da HPPRN (Rashid *et al.* 2006, McNamara *et al.* 2006).

O tratamento combinado com PGI₂ e milrinona pode actuar de modo sinérgico, visando o aumento do cAMP, o que potencia o efeito vasodilatador mediado por este segundo mensageiro (Rashid *et al.* 2006).

Em 2006 Rashid *et al.* publicaram um estudo realizado em animais com HPPRN que demonstrou que o efeito vasodilatador pulmonar resultante da administração intratraqueal de PGI₂ é potenciado pela administração de milrinona intravenosa.

McNamara *et al.* (2006) num estudo retrospectivo, realizado com RN de termo com HPPRN que não responderam ao tratamento com iNO, demonstraram que o tratamento com milrinona intravenosa melhora mais precocemente a oxigenação sem comprometer a PAS. Teoricamente, ao reduzir a pós-carga pulmonar, melhorar a *compliance* do VD e aumentar a contractilidade miocárdica, a milrinona melhora o

enchimento ventricular esquerdo passivo, o que permite aumentar o débito cardíaco e manter a PA estável (McNamara *et al.* 2006).

Bassler *et al.* (2007) reportaram quatro casos de HPPRN refractários ao tratamento convencional, inclusive iNO, que foram tratados com milrinona em associação com iNO. Apesar de todos terem sobrevivido, três deles desenvolveram hemorragia intraventricular – em dois grave e em um ligeira.

Ainda que a milrinona seja uma terapêutica adjuvante promissora pelas suas propriedades vasodilatadoras pulmonares e efeitos cardiotrópicos, são necessários estudos clínicos randomizados controlados, de modo a avaliar os seus feitos clínicos e fisiológicos agudos e os resultados a longo prazo, nomeadamente a razão risco/benefício da morte versus sobrevida com deficiência (McNamara *et al.* 2006, Bassler *et al.* 2007, Merenstein & Gardner 2006).

10.7. Antagonistas dos receptores da endotelina (ARE)

A endotelina-1 (ET-1), produzida pelo endotélio vascular, é um potente vasoconstritor e co-mitogénio (Abman 2007, Liu & Chen 2007). Demonstrou-se que desempenha um papel fundamental na regulação do tónus pulmonar fetal e pós-natal (Abman 2007, Perreault 2006, Perreault & Coceani 2003).

Distinguem-se dois tipos de receptores da ET-1 (Abman 2007, Liu & Chen 2007, Perreault 2006). O receptor ET_A, localizado no músculo liso vascular, que induz vasoconstrição através do aumento da concentração de cálcio intracelular (Abman 2007, Liu & Chen 2007, Perreault 2006). E o receptor ET_B, que se localiza nas células endoteliais e estimula a libertação de mediadores vasodilatadores, tais como NO e PGI₂ (Abman 2007, Liu & Chen 2007, Perreault 2006). No entanto, existem também receptores do tipo ET_B localizados nas células musculares vasculares onde estimulam vasoconstrição (Liu & Chen 2007).

Pensa-se que, durante a vida fetal, os receptores ET_A mantêm a RVP elevada, enquanto no período pós-natal, os receptores ET_B contribuem para a manutenção de RVP reduzida (Perreault 2006).

Teoricamente, tanto os antagonistas selectivos dos receptores ET_A – sitaxsentan – como os antagonistas não selectivos, que bloqueiam os receptores ET_A e ET_B – bosentan – têm um efeito vasodilatador (Liu & Chen 2007).

Nos RN com HPPRN, os níveis de ET-1 circulantes encontram-se aumentados (Abman 2007, Perreault 2006, Wedgwood & Black 2003).

Em modelos animais de HPPRN demonstrou-se que os níveis de ET-1 se encontram marcadamente elevados e que o balanço dos receptores ET se encontra alterado a favor da vasoconstrição e proliferação das células musculares lisas (Abman 2007). A inibição crónica do receptor ET_A atenuou a gravidade da hipertensão

pulmonar, diminuiu a espessura da parede da artéria pulmonar e melhorou a diminuição da RVP ao nascimento (Abman 2007).

Ambalavanan *et al.* (2005) demonstraram, também num modelo animal, que o *remodeling* vascular pulmonar induzido pela hipoxia crónica pode ser completamente prevenido e parcialmente revertido pelo bloqueio dos receptores ET_A.

Dados experimentais suportam o papel potencial dos ARE no tratamento da HPPRN, terapêutica correntemente utilizada no tratamento da hipertensão pulmonar no adulto (Abman 2007, Liu & Chen 2007). Mais estudos são necessários com vista a esclarecer a eficácia e o papel dos ARE no tratamento da HPPRN (Abman 2007).

10.8. Adenosina

A adenosina é um nucleósido com meia-vida inferior a 10 segundos e com potente efeito vasodilatador pulmonar demonstrado em estudos realizados com animais e humanos (Nair & Bataclan 2004, Konduri 2004).

O seu efeito vasodilatador é endotélio-dependente (Nair & Bataclan 2004). A adenosina actua através da estimulação do receptor vascular endotelial A_2 , que provoca aumento da concentração de cAMP e, conseqüentemente, vasodilatação (Calhoun *et al.* 2006, Verklan 2006, Cho *et al.* 2004, Nair & Bataclan 2004). Adicionalmente, estimula os canais de potássio ATP-dependente (K^+_{ATP}), o que resulta na hiperpolarização do músculo liso e diminuição da entrada de cálcio, provocando vasodilatação (Cho *et al.* 2004, Nair & Bataclan 2004).

Os doentes com hipertensão pulmonar têm níveis séricos de adenosina diminuídos (Cho *et al.* 2004). Assim, a adenosina intravenosa parece desempenhar um papel importante no tratamento na HPPRN (Calhoun *et al.* 2006, Cho *et al.* 2004).

Existe evidência dos benefícios do uso da adenosina no tratamento da HPPRN, tanto em monoterapia como em associação com iNO (Calhoun *et al.* 2006, Cho *et al.* 2004, Motti *et al.* 2006).

Um estudo clínico randomizado controlado realizado em RN com HPPRN demonstrou que a perfusão em baixas doses (25-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) melhora a oxigenação sem provocar hipotensão sistémica, bradicardia, taquicardia ou arritmias (Konduri 2004, Calhoun *et al.* 2006, Cho *et al.* 2004). Aumento da perfusão para doses mais elevadas (80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) desencadeia hipotensão (Calhoun *et al.* 2006).

Cho *et al.* (2004) demonstraram o efeito sinérgico da administração de adenosina intravenosa e iNO.

Durante a terapia com adenosina é crucial a monitorização dos efeitos cardiovasculares (Calhoun *et al.* 2006).

Ainda que, segundo os dados disponíveis, a adenosina represente um elemento importante na terapêutica da HPPRN, são necessários mais estudos de modo a determinar as indicações precisas da sua utilização, a dosagem óptima e o impacto em termos de mortalidade e necessidade de ECMO (Cho *et al.* 2004, Calhoun *et al.* 2006).

10.9. Surfactante

O surfactante exógeno é uma das estratégias utilizadas para otimizar o recrutamento alveolar (Nair & Bataclan 2004, Konduri 2004). Este actua através da estabilização dos volumes alveolares – melhora a atelectasia alveolar e aumenta a *compliance* pulmonar –, aumento das trocas gasosas e diminuição das desigualdades ventilação-perfusão (Ostrea *et al.* 2006, Verklan 2006, Nair & Bataclan 2004). Como resultado diminui a RVP e aumenta o FSP (Nair & Bataclan 2004).

O surfactante desempenha um importante papel no tratamento do SDR e nas doenças pulmonares parenquimatosas, tais como SAM e pneumonia/sepsis (Nair & Bataclan 2004, Ostrea *et al.* 2006, Merenstein & Gardner 2006, Finer 2004).

Certas causas de HPPRN estão associadas a deficiência de surfactante – quer por inibição da produção quer por inactivação – ou a diminuição da sua superfície de actividade (Ostrea *et al.* 2006, Farrow *et al.* 2005, Verklan 2006). Daí resulta que os resultados obtidos com o uso de surfactante sejam variáveis (Ostrea *et al.* 2006).

O SAM está particularmente estudado e caracteriza-se por inibição da produção e inactivação do surfactante (Janssen *et al.* 2006, Finer 2004, Bhutani *et al.* 2003). De modo a reverter esta situação experimentou-se a reposição de surfactante e lavagens com surfactante exógeno, tendo ambos proporcionado aumento da oxigenação (Bhutani *et al.* 2003, Finer 2004).

O surfactante demonstrou melhorar a oxigenação e diminuir a necessidade de ECMO, particularmente quando administrado numa fase precoce da insuficiência respiratória (Ostrea *et al.* 2006, Farrow *et al.* 2005, Merenstein & Gardner 2006). No SAM, para além dos benefícios atrás descritos, foi relatada uma diminuição da severidade da morbidade pulmonar e duração do internamento (Ostrea *et al.* 2006, Bhutani *et al.* 2003).

Num modelo animal de SAM demonstrou-se que a administração precoce de surfactante aumentou a resposta ao iNO (Ostrea *et al.* 2006, Cotallo *et al.* 2003).

Em contraste, os resultados obtidos com o surfactante nos RN com HDC diferem entre estudos. Se por um lado, modelos animais e casos clínicos fundamentam benefícios da sua utilização, por outro existem dados segundo os quais o uso de surfactante não melhora o prognóstico dos RN com HDC (Finer 2004, Ostrea *et al.* 2006, Farrow *et al.* 2005).

A evidência de que se dispõe actualmente parece apoiar a utilização de surfactante nos RN com doença pulmonar parenquimatosa – nomeadamente SAM e pneumonia/sepsis – (Ostrea *et al.* 2006). No entanto, são necessários estudos clínicos que fundamentem a utilização desta terapêutica, que determinem a sua eficácia comparativamente a outras modalidades terapêuticas (tais como iNO, VAF) assim como indicações mais precisas da sua utilização e as doses óptimas de administração (Ostrea *et al.* 2006, Bhutani *et al.* 2003, Finer 2004).

10.10. Oxigenação por membrana extracorporeal (ECMO)

A oxigenação por membrana extracorporeal é uma técnica de suporte cardiorrespiratório complexa (Luna 2003, Nair & Bataclan 2004, Douglas & Hansell 2003). Tem como objectivo assegurar uma oxigenação adequada dos tecidos (Ostrea *et al.* 2006, Luna 2003, Douglas & Hansell 2003). Em condições normais, a oxigenação depende de uma adequada concentração de O₂ no sangue e de um débito cardíaco suficiente (Luna 2003). Assim, em alguns casos, é necessário substituir apenas a função respiratória, assegurando-se com o uso de ECMO um conteúdo de O₂ suficiente, sendo o próprio RN a manter o débito cardíaco – sistema veno-venoso (Luna 2003). Noutros é necessário manter o transporte de O₂, assegurando não só o conteúdo de O₂, mas também o débito cardíaco, ou seja, suporte cardiorrespiratório – sistema veno-arterial (Luna 2003).

A ECMO é no fundo um *bypass* cardiopulmonar que permite que os órgãos “inatos” do RN “repousem” facilitando deste modo o seu reparo, ao mesmo tempo que outras patologias associadas são resolvidas (Ostrea *et al.* 2006, Hay *et al.* 2007, Douglas & Hansell 2003, Ford 2006, Tulenko 2004, Behrman *et al.* 2000). Interrompe-se assim o ciclo vicioso de perpetuação da hipertensão pulmonar descrito na fisiopatologia [página 15] (van Heijst *et al.* 2004, Douglas & Hansell 2003). Para além disso, evita ainda as lesões iatrogénicas associadas à ventilação com pressões altas e FiO₂ elevadas – barotrauma, volutrauma, atelectrauma – ou altas doses de fármacos inotrópicos (Ostrea *et al.* 2006, Douglas & Hansell 2003, Behrman *et al.* 2000).

É uma terapêutica de “resgate” em RN com HPPRN refractária ao tratamento convencional (Ostrea *et al.* 2006, Verklan 2006, Hay *et al.* 2007, Luna 2003, Tulenko 2004). Esta situação corresponde a uma minoria da população com HPPRN (Douglas & Hansell 2003).

A sua utilização foi reduzida drasticamente na última década – 40% – como consequência do advento de novas terapêuticas, tais como, o iNO, VAF e surfactante – **Figura 9** (Ostrea *et al.* 2006, Verklan 2006, Nair & Bataclan 2004, Farrow *et al.* 2005, Luna 2003, Ford 2006, Tulenko 2004). Todavia, o número de RN com HDC que requerem ECMO tem-se mantido constante – **Figura 10** (Farrow *et al.* 2005, Ostrea *et al.* 2006).

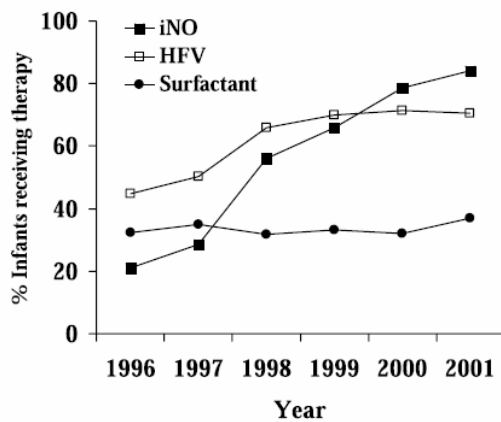


Figura 9 – Dados do registo ELSO sobre o uso de iNO, VAF e surfactante antes da canulação para ECMO. A percentagem de RN tratados com iNO aumentou quatro vezes e a percentagem de RN tratados com VAF quase duplicou entre 1996 e 2001. O uso de surfactante não mudou significativamente. *Adaptado de Farrow et al. 2005.*

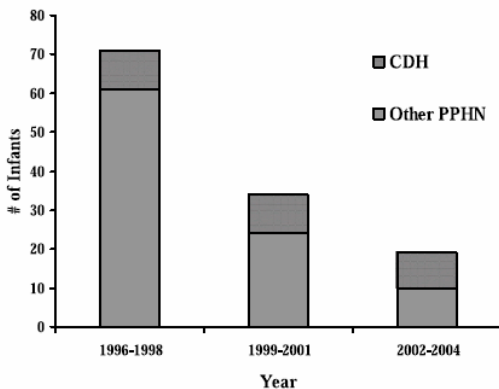


Figura 10 – Número de casos de ECMO ao longo de três períodos de tempo no *Children’s Memorial Hospital*. O número total de RN canulados para ECMO diminuiu ao longo do tempo. Esta descida foi nos RN com insuficiência respiratória devido a SAM, sepsis, pneumonia, SDR e HPPRN idiopática. O

número de RN canulados com HDC manteve-se estável ao longo dos três períodos de tempo. *Adaptado de Farrow et al. 2005.*

O aparecimento das novas modalidades terapêuticas pode atrasar o início da ECMO o que, paradoxalmente, tem um impacto negativo nos RN que efectivamente necessitam de ECMO e resulta num aumento da mortalidade e da duração da hospitalização (Farrow *et al.* 2005, Luna 2003, Jankov & McNamara 2005).

A ECMO é a única medida terapêutica que demonstrou uma redução na taxa de mortalidade, sendo por isso considerada como *life saving*, ao mesmo tempo que não aumenta a prevalência de sequelas (Ostrea *et al.* 2006, Douglas & Hansell 2003, Luna 2003).

O seu uso deve ser criteriosamente ponderado pois, para além do custo elevado, é uma técnica extremamente invasiva, não sendo isenta de complicações (Douglas & Hansell 2003, Luna 2003, Hay *et al.* 2007, Nair & Bataclan 2004).

O conhecimento do momento correcto para cessar a exposição do RN às complicações iatrogénicas desempenha um papel fundamental para assegurar a sobrevida a longo prazo e limitar a morbilidade (Douglas & Hansell 2003). Deste modo, pode iniciar-se ECMO quando existe refractariedade ao tratamento convencional e se excluiu a existência de contra-indicações (Luna 2003).

Uma *guideline* importante para determinar quando o tratamento convencional é insuficiente é o índice de oxigenação (IO), cujo valor se calcula com base na pressão média da via aérea em cm de H₂O (Pmva), FiO₂ e oxigenação arterial em mmHg (PaO₂) (Douglas & Hansell 2003, Behrman *et al.* 2000, Nair & Bataclan 2004):

$$IO = [(Pmva \cdot FiO_2) / PaO_2] \cdot 100$$

Assim, um IO ≥ 40 relaciona-se com uma taxa de mortalidade superior a 80% e é indicação para iniciar ECMO (Douglas & Hansell 2003, Nair & Bataclan 2004, Ostrea *et al.* 2006).

Os critérios de selecção para a realização de ECMO são: 1) IO ≥ 40 ; 2) idade gestacional ≥ 34 semanas; 3) peso ao nascimento > 2 kg; 4) hemorragia intracraniana \leq grau II; 5) lesão pulmonar reversível (VM há menos de 15 dias); 6) ausência de patologia não pulmonar grave ou irreversível; 7) ausência de diátese hemorrágica incontrolável (Douglas & Hansell 2003, Luna 2003, Nair & Bataclan 2004).

Todos os RN devem realizar ecografia transfontanelar e ecocardiografia antes de iniciar ECMO – a não ser que o tempo da sua realização aumente o risco de mortalidade (Douglas & Hansell 2003, Brown *et al.* 2005).

No sistema veno-arterial, que realiza um *bypass* cardiopulmonar completo, a cânula venosa é inserida na veia jugular interna direita, de modo a drenar o sangue da AD, enquanto a cânula arterial, inserida na artéria carótida comum direita, reinfunde sangue oxigenado no arco aórtico (Douglas & Hansell 2003, Nair & Bataclan 2004, Luna 2003).

No sistema veno-venoso realiza-se apenas *bypass* pulmonar, devolvendo o sangue oxigenado novamente à circulação venosa sistémica (Douglas & Hansell 2003, Nair & Bataclan 2004, Luna 2003).

A presença de disfunção miocárdica ligeira a moderada não deve desencorajar a utilização de um sistema veno-venoso, uma vez que a principal causa de disfunção miocárdica no RN é a insuficiência respiratória (Douglas & Hansell 2003). A hipoxia combinada com o aumento da pressão intra-torácica, consequência das estratégias ventilatórias, diminui o débito cardíaco e a entrega de O₂ aos tecidos (Douglas & Hansell 2003). Assim, a melhoria da oxigenação juntamente com a diminuição da

pressão na via aérea conseguidas com a implementação da ECMO melhoram substancialmente o débito cardíaco (Douglas & Hansell 2003).

Na **tabela 5** resumem-se as vantagens e desvantagens da ECMO veno-venosa *versus* veno-arterial.

Na actualidade existe uma tendência para usar mais frequentemente ECMO veno-venosa em virtude de menores complicações (Luna 2003, Ostrea *et al.* 2006).

Vantagens	Desvantagens
Evita-se a canulação da artéria carótida; Menor tempo de canulação; Fluxo arterial pulsátil; Evitam-se os riscos da hiperóxia; Perfusão coronária e pulmonar com sangue oxigenado; Menor risco de embolismo arterial; Menor risco de <i>stun</i> miocárdico.	Não tem suporte hemodinâmico; O transporte de O ₂ depende do débito cardíaco do próprio doente; Menor PaO ₂ ; Recirculação com fluxo alto; Compromisso do retorno venoso sistémico.

Tabela 5 – Vantagens e desvantagens da ECMO veno-venosa em relação à veno-arterial. *Adaptado e traduzido de Luna 2003.*

O circuito percorrido pelo sangue pode ser descrito de forma resumida do seguinte modo: o sangue é drenado pela gravidade através da cânula venosa para um reservatório de sangue venoso, a partir do qual é bombeado para o oxigenador e, posteriormente, aquecido, antes de ser reinfundido através da cânula venosa ou arterial na circulação (Douglas & Hansell 2003). Na **figura 11** encontra-se representado um circuito típico de ECMO.

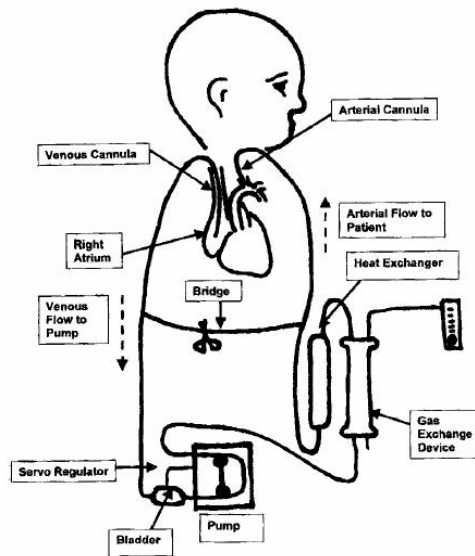


Figura 11 – Circuito típico de oxigenação por membrana extracorpórea. *Adaptado de Douglas & Hansell 2003.*

A realização de ECMO obriga a heparinização de modo a prevenir a formação de trombos (Douglas & Hansell 2003).

Durante a ECMO é necessário monitorizar os seguintes parâmetros: saturação de O₂ no circuito venoso, pressão arterial – de modo a manter a pressão arterial média < 65 mmHg, medida essencial para reduzir a incidência de hemorragia intraventricular –, tempo de tromboplastina parcial activada, tempo de protrombina, fibrinogénio, hematócrito, plaquetas, cálcio, potássio, concentração de lactato no sangue arterial, balanço hídrico, Rx de tórax e ecografia transfontanelar (Douglas & Hansell 2003, Luna 2003, Taeusch *et al.* 1991).

Os bloqueadores neuromusculares utilizam-se apenas durante os procedimentos de canulação e descanulação (Douglas & Hansell 2003). Durante a realização da ECMO é feita sedação – fentanil, midazolam e lorazepam – de modo a evitar descanulação acidental e hipertensão secundária a agitação e aumentar o conforto do RN (Douglas & Hansell 2003).

As complicações podem ser divididas em dois tipos, do paciente – **tabela 6** – e mecânicas – **tabela 7** – (Douglas & Hansell 2003, Luna 2003).

A hemorragia é a principal complicação da ECMO (Douglas & Hansell 2003).

Complicação	% de notificação	% de sobrevivência
Diálise/hemofiltração	14	59
Hemólise	14	73
Enfarte/hemorragia intracraniana por ecografia	13	50
Hipertensão	13	78
Convulsões	13	66
Creatinina > 1,5	10	57
Hiperbilirrubinémia	10	71
Stun miocárdico	7	64
Infecção nosocomial	6	63
Hemorragia no local da cirurgia	6	52
Pneumotórax	6	67
Hemorragia na zona da cânula	5	72

Tabela 6 – Complicações do doente em ECMO segundo o registo da ELSO. *Adaptado e traduzido de Luna 2003.*

Complicação	% de notificação	% de sobrevivência
Coágulos no circuito	29	76
Problemas na cânula	11	74
Outros problemas mecânicos	9	72
Ar no circuito	6	73
Falha no oxigenador	6	64
Mal funcionamento da bomba	2	75
Mal funcionamento do hemofiltro	1	52
Rotura de tubos do circuito	1	75

Tabela 7 – Complicações mecânicas do doente em ECMO segundo o registo da ELSO. *Adaptado e traduzido de Luna 2003.*

Os RN submetidos a ECMO, quando comparados com grupos de controlo, no que diz respeito à morfologia da parede vascular pulmonar, apresentam redução do espessamento da camada média e adventícia (van Heijst *et al.* 2004).

Uma vez que a eficácia do tratamento com ECMO é, em grande parte, dependente da experiência da equipa das unidades e que, esta apenas se alcança com o treino, há necessidade de concentração dos pacientes, com o objectivo de evitar a dispersão dos casos, reduzir os riscos para os RN tratados e também os custos (Luna 2003).

Daí resulta a necessidade de contactar o centro que dispõe de ECMO antes que o RN atinja os critérios de insuficiência respiratória grave e, portanto, antes que esteja indicado o início da ECMO (Luna 2003, Ostrea *et al.* 2006).

O tempo de duração da ECMO depende do diagnóstico (Douglas & Hansell 2003).

A sobrevida dos RN com HPPRN submetidos a ECMO é de aproximadamente 79% – **Figura 12** (Douglas & Hansell 2003, Ostrea *et al.* 2006).

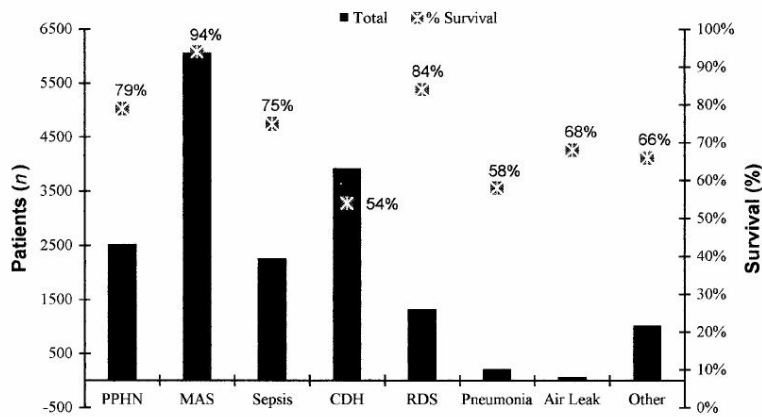


Figura 12 – Sobrevida neonatal por diagnóstico. CDH = hérnia diafragmática congénita. MAS = Síndrome de aspiração de mecónio. PPHN = hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. RDS = síndrome de dificuldade respiratória. *Adaptado de Douglas & Hansell 2003.*

Antes de o RN ter alta é essencial referenciá-lo para um programa de *follow-up*, de modo a monitorizar cuidadosamente possíveis sequelas, nomeadamente no âmbito do neurodesenvolvimento – incidência de 10-21% (Douglas & Hansell 2003, Lin 2004, Ostrea *et al.* 2006, Merenstein & Gardner 2006, Hay *et al.* 2007).

A incidência de complicações a longo prazo relaciona-se com a gravidade da patologia e presença de complicações durante a ECMO (Ostrea *et al.* 2006).

Segundo Hamutcu *et al.* (2004) os RN que sobrevivem após a utilização de ECMO apresentam sequelas pulmonares até ao final da infância. Parece que, pelo menos em parte, a incidência das mesmas se relaciona com a severidade da lesão pulmonar neonatal, barotrauma e lesão pulmonar hiperóxica (Hamutcu *et al.* 2004).

Fruto da acumulação da experiência, são necessárias novas *guidelines* para determinar os RN que poderão beneficiar de uma iniciação mais precoce da ECMO, assim como, para responder aos desafios colocados pela instituição crescente de VAF como terapia de resgate antes da ECMO (Ford 2006, Luna 2003, Douglas & Hansell 2003).

11. Consenso de Neonatologia para o tratamento da HPPRN

A Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria elaborou em 2004 o consenso sobre o tratamento da HPPRN apresentado a seguir.

- Corrigir factores/ estímulos para hipertensão pulmonar/ vasoconstrição:

- Hipotermia;
- Policitemia;
- Anemia;
- Hipotensão;
- Acidose;
- Hipoglicemia;
- Hipocalcemia;
- Hipomagnesiemia.

- Tratar a doença de base:

- Antibióticos;
- Surfactante (Aprovado para uso na DMH. Usado pontualmente na aspiração de mecónio, sépsis ou pneumonia e na hipertensão pulmonar primária):
 - *Curosurf* – 2,5 ml/kg; *Survanta* – 4 ml/kg.

- Providenciar um **ambiente calmo** e evitar manipulações e manobras invasivas.

- Colocar **cateteres centrais** – CAU (para permitir a monitorização fácil de gases arteriais e tensão arterial); CVU (para permitir a administração de soluções hipertónicas e agentes inotrópicos).

- Administrar **oxigénio** ou se necessário **ventilação mecânica** (VM).

Na maioria das situações é necessária a VM. Ajustar os parâmetros ventilatórios para uma normal expansão – evitar a hiperdistensão que compromete o retorno venoso e diminui o débito cardíaco.

A ventilação de alta-frequência pode permitir uma distensão pulmonar ótima, com redução do barotrauma, sobretudo nos RN com doença pulmonar parenquimatosa.

As estratégias de “ventilação suave”, que têm por finalidade manter a PaO₂ entre 50 e 70 e PaCO₂ < 60 parecem ter excelentes resultados e baixa incidência de consequências a longo prazo.

- Administrar – **analgésicos, sedativos** e se necessário **curarizantes**.

O uso de agentes paralisantes deve ser reservado para a criança que não possa ser tratada apenas com sedativos.

- Morfina – 0,01 a 0,1 mg/kg/hora ou
- Fentanyl – 1 µg até 4 µg/kg/ hora;
- Midazolam – bólus de 0,2 mg/kg seguido de perfusão 0,02 a 0,06 mg/kg/hora;
- Vecurônio – bólus – 0,03 a 0,15 mg/kg de 1/1 ou 2/2 horas,
perfusão – 0,8 a 1,2 µg/kg/min.

- **Elevar a pressão arterial sistêmica** (para diminuir o *shunt* direito-esq.).

É necessário manter um volume de sangue circulante adequado para permitir o enchimento do ventrículo direito e um normal débito cardíaco (com entrega de oxigênio aos tecidos), devendo, no entanto evitar-se a sua administração em excesso. O ecocardiograma pode ser um precioso auxiliar.

- Expansores de volume:
 - Soro fisiológico (10 a 20 ml/kg em 30 min);
 - Albumina (se hipoalbuminemia concomitante);
 - Concentrado de eritrócitos (manter hematócrito > 35%).
- Aminas vasopressoras (também úteis na isquemia miocárdica e na regurgitação tricúspide, comuns na asfíxia):
 - Dopamina (5 a 10 µg/kg/min ou mais elevada se necessário);
 - Dobutamina (5 a 10 µg/kg/min) – é menos eficaz no RN e tem efeitos vasodilatadores – não ultrapassar as doses recomendadas.

- **Alcalinizar o plasma** para induzir vasodilatação pulmonar.

A alcalose forçada através das 2 estratégias abaixo citadas, foi uma terapêutica muito popular. No entanto, pela forte associação com déficits tardio, acidoses metabólica e respiratória, mantendo um pH normal ou ligeiramente alcalino.

- Hiperventilar (evitar barotrauma e volutrauma; a hipocápnia reduz o fluxo de sangue cerebral);
- Bicarbonato de sódio a 4,2% (1 ml = 0,5 mEq), diluído com água destilada (administrar apenas após assegurar uma boa ventilação, porque pode agravar a hipercapnia e induzir acidose intracelular, ocasionando diminuição da pressão de perfusão coronária, isquémia miocárdica difusa e diminuição do débito cardíaco; monitorizar os níveis de sódio).

- Administrar **agentes vasodilatadores pulmonares** (só quando tensão arterial estabilizada e inotrópicos em curso):

- Selectivos – óxido nítrico inalado (NOi);
- Não selectivos – sulfato de magnésio, nitroprussiato e nitroglicerina (dadores de NO) prostaglandinas...
 - Sulfato de Magnésio – impregnação: 300 µg/kg em 4 horas,
perfusão: 20-50 µg/kg/hora.

Nas unidades que não disponham de NO.

- **ECMO** (extracorporeal membrane oxygenation). Não disponível em Portugal.

12. Potenciais terapêuticas em investigação

São várias as potenciais terapêuticas para a HPPRN que actualmente se encontram sob investigação como consequência do aumento dos conhecimentos acerca dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos.

Sabe-se hoje que a actividade catalítica da eNOS é influenciada por numerosos co-factores (Konduri 2004, Abman 2007). Quando estes co-factores se encontram presentes, a eNOS *acoplada* actua sobre a L-arginina libertando NO (Konduri 2004, Abman 2007). Na ausência dos mesmos, isto é, quando a eNOS se encontra *não acoplada*, a produção de NO é substituída por superóxido ($O_2^{\bullet-}$) (Konduri 2004, Abman 2007). Os efeitos biológicos do $O_2^{\bullet-}$ no tónus vascular são os opostos daqueles produzidos pelo NO, resultando em vasoconstrição e hipertrofia do músculo vascular (Konduri 2004).

Assim, parece que a infusão de L-arginina aumenta a concentração de NO endógeno (Konduri 2004). Por um lado, trata-se do substrato para a síntese de NO e por outro, promove a actividade da eNOS *acoplada* (Konduri 2004). Existe evidência que a L-arginina causa vasodilatação mesmo na presença de reservas endógenas suficientes (Konduri 2004). Demonstrou-se também que os níveis de L-arginina nos RN com HPPRN quando comparados com RN que necessitam ventilação por outras causas encontram-se diminuídos (Konduri 2004).

Outra estratégia estudada para o tratamento da HPPRN é a neutralização do $O_2^{\bullet-}$ (Konduri 2004, Abman 2007). A superóxido dismutase (SOD) é a enzima responsável por essa neutralização, pelo que a potenciação da sua acção pode desempenhar um papel importante no tratamento da HPPRN (Konduri 2004, Brennan *et al.* 2003, Lakshminrusimha *et al.* 2006).

A estimulação da sGC é outro dos alvos possivelmente benéfico (Abman 2007).

A alteração da via de sinalização do factor de crescimento endotelial vascular parece estar implicada na fisiopatologia da HPPRN (Abman 2007). Deste modo, estratégias que normalizem esta via poderão constituir uma ferramenta importante (Abman 2007).

Por último, identificou-se que GTPase RhoA e a sua proteína efectora, rho-quinase, promovem vasoconstrição (Abman 2007). Daí resulta o interesse nos inibidores desta enzima (Abman 2007).

Comum a todas as terapêuticas atrás mencionadas é que, apesar do potencial papel desempenhado por estas no tratamento da HPPRN, existe ainda um longo caminho a percorrer antes que o seu uso possa ser recomendado, nomeadamente, a realização estudos clínicos randomizados controlados (Konduri 2004, Abman 2007).

13. Conclusão

O tratamento óptimo para a hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN) permanece controverso. O facto de a HPPRN ser uma patologia multifactorial reflecte-se na sua abordagem terapêutica, cujo objectivo principal é manter uma adequada oxigenação dos tecidos.

O tratamento da HPPRN pode dividir-se em terapêutica de suporte e medidas específicas.

A terapêutica de suporte inclui a correcção de factores que favorecem a perpetuação da hipertensão pulmonar. Salienta-se a importância de minimizar os procedimentos invasivos e as manipulações do recém-nascido de modo a evitar hipoxia iatrogénica – estratégia *hands off*. A analgesia, sedação e antibioterapia, assim como a manutenção do equilíbrio hemodinâmico através do uso de expansores de volume e fármacos inotrópicos desempenha também um papel importante. Existe alguma controvérsia quanto à utilização de bloqueadores neuromusculares/curarizantes e da alcalinização.

Fazem parte das medidas específicas o suporte ventilatório, os vasodilatadores pulmonares, o surfactante e a ECMO.

O suporte ventilatório é a base fundamental do tratamento da HPPRN e compreende a suplementação de oxigénio e a ventilação mecânica. No que diz respeito a esta, é necessário aplicar estratégias de ventilação protectora de modo a minimizar as lesões pulmonares. Dentro destas estratégias destaca-se a VAF e em especial a VAFO. A utilização da VAFO como terapêutica de “resgate” é ainda controversa. O paradigma que defendia o uso da hiperventilação parece estar a ser substituído pelo conceito de hipercapnia permissiva.

O iNO é considerado *gold standard* do tratamento da HPPRN. É o único vasodilatador pulmonar cujo uso é recomendado. A FDA recomenda o seu uso para RN com > 34 semanas de gestação, tendo demonstrado em estudos aumento da oxigenação e redução da necessidade de ECMO. No entanto, não existe consenso quanto ao modo de utilização de iNO.

Dado que nem todos os RN respondem à terapêutica com iNO e que, por outro lado, esta nem sempre se encontra disponível, outras abordagens terapêuticas são necessárias.

O uso de sildenafil, vasodilatador pulmonar selectivo, tem sido advogado e parece ser muito promissor. No entanto, estudos clínicos randomizados controlados em larga escala são necessários para que o seu uso possa ser recomendado. O mesmo se passa com vários vasodilatadores não específicos, como o sulfato de magnésio, a prostaciclina, a milrinona, os antagonistas dos receptores da endotelina e a adenosina, assim como com a reposição de surfactante.

A ECMO representa a terapêutica de “resgate” para RN com HPPRN refractária ao tratamento médico. É a única medida terapêutica com impacto comprovado na mortalidade, sendo por isso considerada *life saving*. A sua utilização foi drasticamente reduzida na última década como consequência do advento de novas terapêuticas – iNO, VAF e surfactante. A ECMO é uma técnica extremamente invasiva e com complicações que não podem ser negligenciadas, facto que justifica a necessidade de novas *guidelines* de modo a maximizar a relação risco-benefício.

Apesar da utilização das várias medidas terapêuticas actualmente ao dispor, a HPPRN continua a representar uma entidade com morbilidade e mortalidade elevada. Neste contexto, têm sido grandes os esforços empreendidos na melhoria da compreensão dos processos fisiopatológicos e desenvolvimento de terapêuticas que

interfiram nos mesmos. São alvos de investigação a L-arginina, a superóxido dismutase, a guanilciclase solúvel, o factor de crescimento endotelial vascular e a GTPase RhoA e a sua proteína efectora, rho-quinase. Todavia, existe ainda um longo caminho a percorrer antes que o seu uso possa ser recomendado.

14. Bibliografia

- Abman, S.H. 2007, 'Recent advances in the pathogenesis and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn', *Neonatology*, vol. 91, no. 4, pp. 283-90.
- Aloy, J.F. 2003, *Óxido nítrico inalado en patologia neonatal*, Protocolos de la Asociación Española de Pediatría – Diagnóstico-Terapéuticos: Neonatología, [Online] disponível em: <http://www.aeped.es/protocolos/neonatologia/index.htm>
- Ambalavanan, N. *et al.* 2005, 'Endothelin-A receptor blockage prevents and partially reverses neonatal hypoxic pulmonary remodeling', *Pediatric Research*, vol. 57, no. 5, pp. 631-6.
- Baquero, H. *et al.* 2006, 'Oral Sildenafil in Infants with Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: A Pilot Randomized Blinded Study', *Pediatrics*, vol. 117, no. 4, pp. 1077-83.
- Bassler, D. *et al.* 2006, 'Neonatal persistent pulmonary hypertension treated with milrinone: four case reports', *Biology of the Neonate.*, vol. 89, no. 1, pp. 1-5.
- Behrman, R.E. *et al.* 2000, *Nelson Textbook of Pediatrics*, 16th edition, W.B. Saunders Company, United States of America, pp. 506-8.
- Bentlin, M.R. *et al.* 2005, 'Sildenafil for pulmonary hypertension treatment after cardiac surgery', *Jornal de Pediatria*, vol. 81, no. 2, pp. 175-8.
- Bhandari, V. 2003, 'The role of nitric oxide in hyperoxia-induced injury to the developing lung', *Frontiers in Bioscience*, vol. 8, pp. 361-9.
- Bhutani, V.K. *et al.* 2003, 'Innovate neonatal ventilation and meconium aspiration syndrome', *Indian Journal of Pediatrics*, vol. 70, no. 5, pp. 421-7.
- Brennan, L.A. *et al.* 2003, 'Increased Superoxide Generation Is Associated With Pulmonary Hypertension in Fetal Lambs', *Circulation Research*, vol. 92, no. 6, pp. 683-91.

- Brown, K.L. *et al.* 2005, 'Outcome in neonates with congenital heart disease referred for respiratory extracorporeal membrane oxygenation', *Acta Paediatrica*, vol. 94, no. 9, pp. 1280-4.
- Calhoun, D.A. *et al.* 2006, 'Recent Advances in Neonatal Pharmacotherapy', *The Annals of Pharmacotherapy*, vol. 40, no. 4, pp. 710-9.
- Chandran, S. *et al.* 2004, 'Use of Magnesium Sulphate in Severe Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn', *Journal of Tropical Pediatrics*, vol. 50, no. 4, pp. 219-23.
- Cho, N. *et al.* 2004, 'Adenosine infusion for the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn', *Pediatric Critical Care Medicine*, vol. 5, no. 1, pp. 10-3.
- Chotigeat, U. & Jaratwashirakul, S. 2007, 'Inhaled iloprost for severe persistent pulmonary hypertension of the newborn', *Journal of the Medical Association of Thailand*, vol. 90, no. 1, pp. 167-70.
- Chotigeat, U. *et al.* 2007, 'Inhaled nitric oxide in newborns with severe hypoxic respiratory failure', *Journal of the Medical Association of Thailand*, vol. 90, no. 2, pp. 266-71.
- Cook, L.N. & Stewart, D.L. 2005, 'Inhaled nitric oxide in the treatment of persistent pulmonary hypertension/hypoxic respiratory failure in neonates: an update', *Journal of the Kentucky Medical Association*, vol. 103, no. 4, pp. 138-47.
- Cotallo, G.D.C. *et al.* 2003, *Recién nacido a término con dificultad respiratória: enfoque diagnóstico y terapêutico*, Protocolos de la Asociación Española de Pediatría – Diagnóstico-Terapêuticos: Neonatología, [Online] disponível em: <http://www.aeped.es/protocolos/neonatologia/index.htm>.

- Dakshinamurti, S. 2005, 'Pathophysiologic Mechanisms of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn', *Pediatric Pulmonology*, vol.39, no. 6, pp. 492-503.
- Douglas, R & Hansell, R.R.T. 2003, 'Extracorporeal Membrane Oxygenation for Perinatal and Pediatric Patients', *Respiratory Care*, vol. 48, no. 4, pp. 352-62.
- Ehlen, M. & Wiebe, B. 2003, 'Iloprost in persistent pulmonary hypertension of the newborn', *Cardiology in the Young*, vol. 13, no. 4, pp. 361-3.
- Farrow, K.N. *et al.* 2005, 'The Diseases Treated with ECMO: Focus on PPHN', *Seminars in Perinatology*, vol. 29, no.1, pp. 8-14.
- Finer, N.N. & Barrington, K.J. 2006, 'Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term (Review)', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4. Art No.: CD000399. DOI: 10.10002/14651858.CD000399.pub2.
- Finer, N.N. 2004, 'Surfactant use for neonatal lung injury: beyond respiratory distress syndrome', *Paediatric Respiratory Reviews*, vol. 5, sup. A, pp. 289-97.
- Fioretto, J.R. 2003, 'Inhaled nitric oxide in pediatrics', *Jornal de Pediatria*, vol. 79, sup. 2, pp. 177-86.
- Ford, J.W. 2006, 'Neonatal ECMO: Current controversies and trends', *Neonatal Network.*, vol. 25, no. 4, pp. 229-38.
- Fraisse, A. *et al.* 2004, 'Doppler echocardiographic predictors of outcome in newborns with persistent pulmonary hypertension', *Cardiology in the Young*, vol. 14, no. 3, pp. 277-83.
- Gonçalves, G. *et al.* 2004, *Hipertensão Pulmonar e Terapêutica com Óxido Nítrico*, Consensos Nacionais em Neonatologia, [Online] disponível em: http://www.spp.pt/UserFiles/File/Consensos_Nacionais_Neonatologia_2004/Hipertensao_Pulmonar.pdf.

- Guisán, C. *et al.* 2005, 'Iloprost inhalado: una alternativa terapéutica para la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido', *Anales de Pediatría*, vol. 63, no. 2, pp. 175-6.
- Hamutcu, R. *et al.* 2004, 'Long-Term Pulmonary Sequelae in Children Who Were Treated With Extracorporeal Membrane Oxygenation for Neonatal Respiratory Failure', *Pediatrics*, vol. 114, no. 5, pp. 1292-6.
- Hartigan, D. 2003, 'Is nebulised tolazoline an effective treatment for persistent pulmonary hypertension of the newborn', *Archives of Disease in Childhood*, vol. 88, no. 1, pp. 84.
- Hay, W.W. *et al.* 2007, *Current Diagnosis & Treatment in Pediatrics*, 8th edition, Lange Medical Books/McGraw-Hill, Unites States of America, pp. 44-5.
- Ho, J.J. & Rasa, G. 2007, 'Magnesium sulfate for persistent hypertension of the newborn (Review)', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3. Art No.: CD005588. DOI: 10.1002/14651858.CD005588.pub2.
- Hosono, S. *et al.* 2006, 'Inhaled nitric oxide therapy might reduce the need for hyperventilation therapy in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn', *Journal of Perinatal Medicine*, vol. 34, no. 1, pp. 333-7.
- Hwang, S.J. *et al.* 2004, 'Factors Affecting the Response to Inhaled Nitric Oxide Therapy in Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn Infants', *Yonsei Medical Journal*, vol. 45, no. 1, pp. 49-55.
- Ichiba, H. *et al.* 2003, 'Three-year follow up of term and near-term infants treated with inhaled nitric oxide', *Pediatrics International*, vol. 45, no. 3, pp. 290-3.
- Jankov, R.P. & McNamara, P.J. 2005, 'Inhaled nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn: when is it enough?', *Journal of Critical Care*, vol. 20, no. 3, pp. 294-5.

- Janssen, D.L. *et al.* 2006, 'Surfactant phosphatidylcholine metabolism in neonates with meconium aspiration syndrome', *Journal of Pediatrics*, vol. 149, no. 5, pp. 634-9.
- Juliana, A.E. & Abbad, F.C.B. 2005, 'Severe persistent pulmonary hypertension of the newborn in a setting where limited resources exclude the use of inhaled nitric oxide: successful treatment with sildenafil', *European Journal of Pediatrics*, vol. 164, no. 10, pp. 626-9.
- Kinsella, J.P. & Abman S.H. 2005, 'Inhaled nitric oxide therapy in children', *Paediatric Respiratory Reviews*, vol. 6, no. 3, pp. 190-8.
- Kinsella, J.P. 2006, 'Inhaled nitric oxide therapy in premature newborns', *Current Opinion in Pediatrics*, vol. 18, no. 2, pp. 107-111.
- Konduri, G.G. 2004, 'New approaches for persistent pulmonary hypertension of newborn', *Clinics in Perinatology*, vol. 31, pp. 591-611.
- Lakshminrusimha, S. *et al.* 2006, 'Superoxide Dismutase Improves Oxygenation and Reduces Oxidation in Neonatal Pulmonary Hypertension', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 174, no. 12, pp. 1370-7.
- Larsen, W.J. 2001, *Human Embryology*, 3rd edition, Churchill Livingstone, Unites States of America, pp. 217-22.
- Leibovitch, L. *et al.* 2007, 'Therapeutic Applications of Sildenafil Citrate in the Management of Paediatric Pulmonary Hypertension', *Drugs*, vol. 67, no. 1, pp. 57-73.
- Lin, Y.C. *et al.* 2004, 'Use of extracorporeal membrane oxygenation to rescue a newborn with early-onset group B streptococcal sepsis and cardiopulmonary failure', *Journal of the Formosan Medical Association*, vol. 103, no. 1, pp. 67-70.

- Liu, C. & Chen, J. 2006, 'Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3. Art No.: CD004434. DOI: 10.1002/14651858.CD004434.pub3.
- Lorch, S.A. *et al.* 2004, 'Cost-Effectiveness of Inhaled nitric Oxide for the Management of Persistent Pulmonary hypertension of the Newborn', *Pediatrics*, vol. 114, no. 2, pp. 417-26.
- Luna, M.S. 2003, *Oxigenación por membrana extracorpórea*, Protocolos de la Asociación Española de Pediatría – Diagnóstico-Terapéuticos: Neonatología, [Online] disponível em: <http://www.aeped.es/protocolos/neonatologia/index.htm>
- McNamara, P.J. *et al.* 2006, 'Milrinone improves oxygenation in neonates with severe persistent pulmonary hypertension of the newborn', *Journal of Critical Care*, vol. 21, no. 2, pp. 217-23.
- Merenstein, G.B. & Gardner, S.L. 2006, *Handbook of Neonatal Intensive Care*, 6th edition, Mosby Elsevier, United States of America, pp. 662-71.
- Moore, K.L. & Persuad T.V.N. 2000, *Embriologia Clínica*, 6^a edição, Editora Guanabara Koogan SA, Rio de Janeiro, pp. 373-7.
- Motti, A. *et al.* 2006, 'Intravenous adenosine for refractory pulmonary hypertension in a low-weight premature newborn: a potential new drug for rescue therapy', *Pediatric Critical Care Medicine*, vol. 7, no. 4, pp. 380-2.
- Nair, P.M.C. & Bataclan, M.F.A. 2004, 'Persistent pulmonary hypertension of the newborn', *Saudi Medical Journal*, vol. 25, no. 6, pp. 693-9.
- Nona, J. *et al.* 2004, *Ventilação de Alta Frequência Oscilatória (VAFO)*, Consensos Nacionais em Neonatologia, [Online] disponível em: http://www.spp.pt/UserFiles/File/Consensos_Nacionais_Neonatologia_2004/Ventilacao_Alta_Frequencia_Oscilatoria_VAFO.pdf.

- Noori, S. *et al.* 2007, 'Cardiovascular effects of sildenafil in neonates and infants with congenital diaphragmatic hernia and pulmonary hypertension', *Neonatology*, vol. 91, no. 2, pp. 92-100.
- Ostrea, E.M. *et al.* 2006, 'Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Pathogenesis, Etiology, and Management', *Pediatric Drugs*, vol. 8, no. 3, pp. 179-88.
- Perreault, T. 2006, 'Persistent pulmonary hypertension of the newborn', *Paediatric Respiratory Reviews*, Sup. 7, pp. 175-6.
- Perreault, T. & Cocceani, F. 2003, 'Endothelin in perinatal circulation', *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 81, no. 6, pp. 644-53.
- Rashid, N. *et al.* 2006, 'Effects of Prostacyclin and Milrinone on Pulmonary Hemodynamics in Newborn Lambs With Persistent Pulmonary Hypertension Induced by Ductal Ligation', *Pediatric Research*, vol. 60, no. 5, pp. 624-9.
- Sadiq, H.F. *et al.* 2003, 'Inhaled Nitric Oxide in the Treatment of Moderate Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: A Randomized Controlled, Multicenter Trial', *Journal of Perinatology*, vol. 23, no. 2, pp. 98-103.
- Sadler, T.W. 2000, *Langman's Medical Embryology*, 8th edition, Lippincott Williams&Wilkins, United States of America, pp. 251-4.
- Sánchez M.I. *et al.* 2003, 'Techniques and complementary techniques. Complementary treatments: nitric oxide, prone positioning and surfactant', *Anales de Pediatría*, vol. 59, no. 5, pp. 483-90.
- Shah, P.S. & Ohlsson, A. 2007, 'Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3. Art No.: CD0054494. DOI: 10.1002/14651858.CD000399.pub2.

- Shekerdemian, L.S. *et al.* 2002, 'Intravenous Sildenafil Lowers Pulmonary Vascular Resistance in a Model of Neonatal Pulmonary Hypertension', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 165, no. 8, pp. 1098-102.
- Simiyu, D.E. *et al.* 2006, 'Sildenafil in management of persistent pulmonary hypertension of the newborn: report of two cases', *East African Medical Journal*, vol. 83, no. 6, pp. 337-40.
- Taeusch, H.W. *et al.* 1991, *Schaffer and Avery's Diseases of the Newborn*, 6th edition, W.B. Saunders Company, United States of America, pp. 506-9.
- Tanaka, Y. *et al.* 2007, 'Inhaled oxide nitric therapy decreases the risk of cerebral palsy in preterm infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn', *Pediatrics*, vol. 119, no. 6, pp. 1159-64.
- Travadi, J.N. & Patole, S.K. 2003, 'Phosphodiesterase Inhibitors for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: A Review', *Pediatric Pulmonology*, vol. 36, no. 6, pp. 529-35.
- Tulenko, D.R. 2004, 'An update on ECMO', *Neonatal Network*, vol. 23, no. 4, pp. 11-8.
- van Heijst *et al.* 2004, 'Morphometric analysis of the lung vasculature after extracorporeal membrane oxygenation treatment for pulmonary hypertension in newborns', *Virchows Archiv*, vol. 445, no. 1, pp. 36-44.
- Verklan, M.T. 2006, 'Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Not a Honeymoon Anymore', *Journal of Perinatal and Neonatal Nursing*, vol. 20, no. 1, pp. 108-12.
- Viellevoye, R. *et al.* 2007, 'Actualités Thérapeutiques dans l'Hypertension Artérielle Pulmonaire Persistante du Nouveau-Né', *Revue Médicale de Liege*, vol. 62, no. 5-6, pp. 284-7.

- Vitali, S.H. & Arnold, J.H. 2004, 'Bench-to-bedside review: Ventilator strategies to reduce lung injury – lessons from pediatric and neonatal intensive care', *Critical Care*, vol. 9, pp. 177-83.
- Wedgwood, S. & Black S.M. 2003, 'Role of reactive oxygen species in vascular remodeling associated with pulmonary hypertension', *Antioxidants & Redox Signaling*, vol. 5, no. 6, pp. 759-69.
- Williams, L.J. *et al.* 2004, 'Inhaled oxide nitric therapy in the near-term or term neonate with hypoxic respiratory failure', *Neonatal Network*, vol. 23, no. 1, pp. 5-13.
- Wiswell, T.E. *et al.* 2007, 'Evidenced-Based Use of Adjunctive Therapies to Ventilation', *Clinics in Perinatology*, vol.34, no. 1, pp. 191-204.