



Mestrado Integrado

Medicina

# Hipertensão pulmonar no prematuro com displasia broncopulmonar – tratamento com sildenafil

Ana Inês Rodrigues Paiva Ferreira

**M**

**2018**



Mestrado Integrado em Medicina

**HIPERTENSÃO PULMONAR NO PREMATURO COM DISPLASIA  
BRONCOPULMONAR – TRATAMENTO COM SILDENAFIL**

Artigo de Revisão Bibliográfica

**ESTUDANTE**

Ana Inês Rodrigues Paiva Ferreira

6ºano do MIM do ICBAS-UP

Nº estudante: 201202233

Correio eletrónico: anainesrpf@gmail.com

**ORIENTADOR**

Maria Guilhermina Ferreira de Sá Reis Veloso

Assistente Graduado de Pediatria do Centro Materno-Infantil do Norte Dr. Albino Aroso

do Centro Hospitalar do Porto

Professor Auxiliar Convidado de Pediatria do MIM do ICBAS-UP

**Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto**

**PORTO, MAIO 2018**

**U. PORTO**

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR**  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Mestrado Integrado em Medicina

**HIPERTENSÃO PULMONAR NO PREMATURO COM DISPLASIA  
BRONCOPULMONAR – TRATAMENTO COM SILDENAFIL**

Artigo de Revisão Bibliográfica

**Estudante:** Ana Inês Rodrigues Paiva Ferreira

*Ana Inês Rodrigues Paiva Ferreira*

**Orientador:** Maria Guilhermina Ferreira de Sá Reis Veloso

*Maria Guilhermina Ferreira de Sá Reis Veloso*

**PORTO, MAIO 2018**

# Dedicatória

Aos meus pais que me apoiaram quer neste projeto quer ao longo de todo o meu percurso.

# **Agradecimentos**

À Dra. Guilhermina que aceitou o desafio de me orientar neste projeto e se demonstrou sempre disponível para me ajudar.

# Resumo

**Introdução:** A Displasia Broncopulmonar (DBP) é a doença pulmonar crônica mais comum da prematuridade, isto é, nos recém-nascidos (RNs) que necessitam de Ventilação mecânica e de oxigenoterapia. Desenvolve-se como resultado de processos multifatoriais complexos, que comprometem o normal crescimento alveolar e desenvolvimento vascular do pulmão imaturo. Na sua forma mais grave, a DBP pode complicar com o desenvolvimento de hipertensão pulmonar (HP-DBP), o que acarreta um pior prognóstico e uma elevada morbimortalidade a estes doentes. Neste sentido, é imprescindível a implementação de uma abordagem capaz de rastrear e diagnosticar atempadamente a HP-DBP de forma a prevenir a progressão da mesma, com instituição de terapêutica dirigida. Apesar do documentado impacto e da crescente administração de vasodiladores pulmonares, muitos aspetos acerca do tratamento farmacológico da HP-DBP permanecem ainda desconhecidos. Atendendo aos resultados do tratamento com sildenafil na hipertensão pulmonar dos adultos e nas formas de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, o sildenafil tem sido utilizado no tratamento de prematuros com HP-DBP. Atualmente, este tem sido um tema de grande interesse e discussão, já que a HP-DBP acarreta uma mortalidade até 50%, sendo considerada uma área de urgente necessidade de terapêuticas seguras e eficazes, ainda não encontradas.

**Objetivos:** Realizar uma revisão atualizada e relevante acerca do sildenafil no tratamento da Hipertensão Pulmonar no prematuro com Displasia Broncopulmonar. Será atribuída especial atenção à sua ação traduzida pelos aspetos clínicos, inclusive na taxa de sobrevida e monitorização das alterações ecocardiográficas induzidas pelo fármaco. Discutir-se-á, ainda, o regime terapêutico preconizado, os riscos e os possíveis efeitos adversos deste. Para melhor compreensão da utilidade deste fármaco, far-se-á ainda uma caracterização da HP-DBP.

**Desenvolvimento:** Em 2012, a *Food and Drug Administration* emitiu uma advertência, não recomendando a utilização do sildenafil no tratamento de HP em doentes com idades compreendidas entre os 1 e 17 anos, na decorrência de um aumento aparente do risco da mortalidade nos doentes que tomavam sildenafil em altas doses. Por sua vez, em 2017, surgiram as primeiras recomendações acerca da abordagem diagnóstica e terapêutica desta doença em crianças, propondo o sildenafil como uma opção terapêutica. Recentes estudos têm demonstrado os seus benefícios e a boa tolerância da sua utilização. No entanto, é importante referir que a bibliografia é escassa, sendo a maioria dos estudos unicêntricos, com amostras reduzidas e muito limitados nas

informações que fornecem a longo prazo.

**Conclusão:** Torna-se imperativo a realização de novos ensaios clínicos randomizados que avaliem a eficácia e segurança do sildenafil em prematuros com HP-DBP. No entanto, o uso de sildenafil em baixas doses parece ser uma boa alternativa terapêutica e com boa tolerância nestes doentes, não dispensando uma especial e frequente monitorização, com otimização do seu estado funcional.

**Palavras-Chave:** Displasia Broncopulmonar; Hipertensão Pulmonar; Prematuro; Inibidores da Fosfodiesterase; Sildenafil

# Abstract

**Introduction:** Bronchopulmonary Dysplasia (BPD) is the most common chronic lung disease in premature infants who require mechanical ventilation and oxygen therapy. It develops as a result of a complex multifactorial process which compromises the normal alveolar growth and vascular development of the immature lung. In its most severe form, bronchopulmonary dysplasia can complicate with the development of pulmonary hypertension (BPD-PH) which leads to a poor prognosis and high morbidity and mortality in these patients. Therefore, it's necessary to implement an approach that is capable of screening and diagnosing BPD-PH in a well-timed manner, so that targeted therapy can be timely instituted and prevent its progression. Despite the documented prognosis of the disease and increasing administration of pulmonary vasodilators, many aspects of pharmacological treatment of BPD-PH remain unknown. Sildenafil has been used in the treatment of PH in adults and in the persistent PH in the newborn. Taking into consideration the positive results obtained in these groups of patients, sildenafil has been put into trial in premature infants with BPD-PH. This has been a subject of great interest and discussion since BPD-PH is responsible for up to 50% mortality and therefore urges for safe and effective therapies.

**Objectives:** Review the most updated literature on sildenafil in the treatment of Pulmonary Hypertension in the premature infants with Bronchopulmonary Dysplasia. The main focus will be on its effect in the clinical aspects, including the survival rate and drug-induced echocardiographic changes. The recommended therapeutic regimen is discussed, alongside with the risks and possible adverse effects.

**Development:** In 2012 the *Food and Drug Administration* issued a warning against the use of sildenafil in the treatment of PH in patients aged one to seventeen years, due to an apparent increased risk of mortality in patients taking sildenafil at high doses. However, in 2017 the first diagnostic and therapeutic approach recommendations in children were presented, proposing sildenafil as a therapeutic option. Although recent studies have demonstrated its benefits and reported good tolerance, it is important to mention that the research is limited: usually using monocentric studies with small samples sizes and with few long-term results.

**Conclusion:** It is imperative to carry out new randomized clinical trials evaluating the efficacy and safety of sildenafil in preterm infants with BPD-PH. Nevertheless, available studies show that the use of sildenafil in low doses appears to be a good therapeutic alternative, with a good tolerance in these patients. However, regular monitoring and patient optimisation should be warranted.



**Key Words:** “Bronchopulmonary Dysplasia” [MeSH]; “Hypertension, Pulmonary” [MeSH]; “Infant, Premature” [MeSH]; “Phosphodiesterase 5 Inhibitors” [MeSH]; “Sildenafil Citrate” [MeSH].

# Lista de Abreviaturas

BNP	Péptido Natriurético Cerebral (Brain Natriuretic Peptid)
cGMP	Monofosfato cíclico da guanosina
DBP	Displasia broncopulmonar
FDA	Food and Drug Administration
FiO <sub>2</sub>	Fração inspirada de oxigénio
HP	Hipertensão pulmonar
HP-DBP	Hipertensão pulmonar associada à displasia broncopulmonar
HPPRN	Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido
HVD	Hipertrofia do ventrículo direito
IPM	Idade pós-menstrual
NICHD	National Institute of Child Health and Human Development
NO	Óxido nítrico
NT Pro-BNP	Porção N-terminal do pró-péptido natriurético cerebral
O <sub>2</sub>	Oxigénio
PaCO <sub>2</sub>	Pressão parcial de dióxido de carbono
PAP	Pressão artéria pulmonar
PDE5	Fosfodiesterase 5
PPHNet	Pediatric Pulmonary Hypertension Network
RN	Recém-nascido
ROP	Retinopatia da prematuridade
RSS	Score de Gravidade Respiratória
RVP	Resistência Vascular Pulmonar
RVS	Resistência Vascular Sistémica
SaO <sub>2</sub>	Saturação de Oxigénio

# Índice

Agradecimentos.....	i
Resumo .....	ii
Abstract .....	iv
Lista de Abreviaturas .....	vi
Índice.....	vii
1. Introdução.....	1
2. Objetivos.....	2
3. Metodologia .....	2
4. Patofisiologia .....	3
5. Rastreio e Diagnóstico.....	4
5.1 Ecocardiograma .....	4
5.2 Cateterismo Cardíaco.....	6
5.3 Biomarcadores .....	7
5.4 Outros exames complementares.....	7
6. Abordagem Terapêutica .....	8
7. Vasodilatadores Pulmonares .....	9
7.1 Sildenafil.....	10
7.1.1 Eficácia a curto prazo.....	12
7.1.2 Impacto a longo prazo.....	13
7.1.3 Farmacocinética e Regime Terapêutico.....	14
7.1.4 Efeitos adversos .....	16
8. Conclusão.....	18
Anexos .....	20
Bibliografia.....	22

# 1. Introdução

A Displasia Broncopulmonar (DBP) é a doença pulmonar crônica mais comum do prematuro.<sup>1</sup> Apesar dos avanços na abordagem perinatal que possibilitaram um aumento da sobrevivência de recém-nascidos (RN) cada vez mais prematuros, não se tem verificado uma diminuição na incidência da DBP.<sup>2</sup>

De acordo com o Consenso do National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), em 2001, a DBP é definida clinicamente como a necessidade de oxigênio suplementar, durante um período mínimo de 28 dias, às 36 semanas de idade pós-menstrual (IPM), nos prematuros que nasceram com 32 ou menos semanas. Pode, ainda, ser classificada em ligeira, moderada ou grave de acordo com as necessidades de oxigênio e suporte ventilatório (tabela I-ver anexos).<sup>3,4</sup> Em 2016, a Sociedade Espanhola de Neonatologia propôs a incorporação da prova fisiológica de redução de oxigênio ( $O_2$ ) nos RN que necessitam de uma  $FiO_2 \leq 30\%$  para manter uma  $SaO_2 > 90\%$  e nos que recebem uma  $FiO_2 > 30\%$  e apresentam uma  $SaO_2 > 96\%$ .<sup>5</sup>

A DBP acarreta uma elevada morbidade multissistêmica com repercussões que se podem estender até à idade adulta. Está associada a uma maior incidência de problemas cardiorrespiratórios, sobretudo nos primeiros dois anos de vida, e a um risco elevado de infeções respiratórias, com maior gravidade, maior taxa de internamento hospitalar e maior duração. Pode também existir comprometimento do neurodesenvolvimento e do crescimento. Esta doença pode complicar-se ainda com o desenvolvimento de Hipertensão Pulmonar (HP), o que acarreta um pior prognóstico, com mortalidade que atinge os 50%.

A Hipertensão Pulmonar associada à Displasia Broncopulmonar (HP-DBP) representa, portanto, uma das principais causas de mau prognóstico na saúde infantil dos prematuros.<sup>1,6,7</sup> Consequentemente, existe atualmente uma tentativa crescente de otimizar o tratamento e o seguimento destes doentes de forma a diminuir a sua morbimortalidade.

## 2. Objetivos

- Compreender a fisiopatologia da HP-DBP no prematuro e as suas implicações na morbimortalidade desta população pediátrica.
- Rever as recomendações relativas ao rastreio e ao diagnóstico da HP-DBP, reconhecendo a importância e necessidade de algoritmos padronizados e clinicamente úteis para a identificação precoce da doença.
- Avaliar o impacto do sildenafil no tratamento da HP-DBP nos prematuros, estudando a sua eficácia, efeitos adversos e regime terapêutico preconizado.
- Reconhecer as principais limitações que existem na bibliografia atual e identificar as áreas onde deverão ser realizados estudos adicionais.

## 3. Metodologia

Para a realização desta revisão bibliográfica foi efetuada uma pesquisa em bases de dados eletrónicas, nomeadamente o Pub-Med-MEDLINE. A pesquisa restringiu-se às línguas inglesa, portuguesa e espanhola. Não foram estabelecidos limites temporais, no entanto para a discussão principal foi selecionada a bibliografia mais recente de forma a garantir uma atualizada compreensão da temática. Foram utilizados como ferramentas de pesquisa os termos MeSH previamente mencionados. Incluíram-se predominantemente artigos científicos primários e guidelines que cumpriam os termos MeSH. Também foram incluídos os artigos de revisão considerados pertinentes. Para além disso, adicionaram-se também estudos presentes na bibliografia dos artigos selecionados assim como aqueles sugeridos pela base de dados, na lista de referências. Excluíram-se aqueles artigos que não disponibilizavam texto completo assim como os ensaios experimentais em animais.

## 4. Patofisiologia

Em situações normais e in útero, o pulmão é um órgão que não contribui para as trocas gasosas e que se caracteriza por um estado de alta resistência vascular, possibilitando o desvio da maior parte do fluxo sanguíneo para outros órgãos em desenvolvimento. Após o nascimento, com a entrada de ar nos pulmões, a circulação pulmonar sofre um conjunto de alterações adaptativas, incluindo uma queda na pressão da artéria pulmonar (PAP) e da resistência vascular pulmonar (RVP), o que possibilita um aumento acentuado (8-10x) do fluxo sanguíneo pulmonar.<sup>8-10</sup>

Originalmente descrita por Northway, a DBP caracterizava-se pela presença de alterações clínicas, radiológicas e patológicas decorrentes primariamente do uso de ventilação mecânica e hiperóxia, que lesavam o pulmão imaturo, e com déficit de surfactante.<sup>11</sup> Atualmente, a melhoria dos cuidados perinatais, sobretudo o uso de corticóides antenatais, a administração de surfactante e o suporte ventilatório adequado, permitiu um aumento de RN com extrema prematuridade (com idades gestacionais compreendidas entre as 23 e 28 semanas). O parto pré-termo interrompe o desenvolvimento pulmonar nos estádios sacular e alveolar, e compromete o crescimento vascular, acarretando uma diminuição da área de superfície alvéolo-capilar. Histologicamente, a doença caracteriza-se pela presença de um menor número de alvéolos, mais simples e de maiores dimensões assim como por uma vasculatura pulmonar dismórfica com redução das arteríolas pulmonares e alteração da sua distribuição no interstício pulmonar. Assim, estes RN apresentam precocemente problemas ao nível das trocas gasosas, o que aumenta a necessidade prolongada de oxigenoterapia e ventilação mecânica assim como aumenta a suscetibilidade para hipoxemia. A diminuição da área de superfície para as trocas gasosas induz uma vasoconstrição hipóxica, com aumento da resistência vascular pulmonar e remodelamento estrutural vascular.<sup>12-15</sup> Na sua forma mais grave, a doença vascular pulmonar pode culminar em HP-DBP, sendo a HP definida como uma PAP média superior a 25 mmHg em crianças com mais de 3 meses ao nível do mar.<sup>16,17</sup> (tabela II-ver anexo) A incidência de HP é de 17% em prematuros com DBP, e alcança uma incidência máxima de 33% na DBP severa.<sup>18</sup> A elevação das pressões pulmonares por um longo período de tempo pode provocar hipertrofia do ventrículo direito (HVD).<sup>12-14</sup>

Ainda que não esteja completamente compreendida, sabe-se que a patogenia da DBP é complexa e multifatorial, resultando quer da exposição de fatores ambientais como genéticos. Os insultos, pré-natais e pós-natais, que acarretam uma resposta inflamatória nos pulmões estarão na gênese do remodelamento vascular. Destacam-se

alguns fatores: infecção, baixo peso ao nascimento, desnutrição, barotrauma, hiperoxia ou a própria hipoxia. É importante lembrar que a prematuridade está associada a uma limitada capacidade de reparação e, portanto, a uma menor capacidade de modular uma resposta antioxidativa eficaz aquando do tratamento com oxigénio suplementar, o que explica a maior suscetibilidade dos prematuros ao stress oxidativo. O oligohidrânio é um fator de risco específico para HP-DBP nos prematuros com DBP moderada ou grave. Fatores genéticos e epigenéticos, provavelmente, modulam as respostas individuais a estes insultos. <sup>1,14,19,20</sup>

## 5. Rastreio e Diagnóstico

Dada a elevada incidência e morbimortalidade associada à HP em prematuros com DBP, é importante a implementação de algoritmos padronizados e clinicamente úteis para a sua identificação precoce. Só desta forma, é possível a introdução de medidas, dirigidas e oportunas, quer preventivas quer terapêuticas. No entanto, como adiante vai ser discutido, o impacto destas medidas a longo prazo ainda permanece desconhecido e em contínua investigação. Ressalva-se, também, que devem ser sempre ponderados outros diagnósticos diferenciais, sobretudo quando há inconsistência do grau de prematuridade com DBP grave. <sup>10,16</sup>

Tratando-se de uma doença multifatorial, com cursos clínicos complexos e múltiplas morbilidades, justifica-se o envolvimento de equipas interdisciplinares, que incluam a neonatologia, a pneumologia, a cardiologia e os cuidados intensivos, para uma melhor abordagem e um melhor controlo da doença. <sup>10</sup>

Ainda que o rastreio precoce seja uma prioridade nesta população suscetível, as limitações inerentes a cada um dos meios complementares de diagnóstico dificultam a decisão de escolha do melhor método para a deteção da HP em prematuros com DBP. Para além disso, uma vez que as manifestações clínicas da HP se sobrepõe à da DBP, o diagnóstico de HP-DBP é, por vezes, tardio, sendo assim importantes as recomendações sobre como, quem e quando rastrear, procurando-se biomarcadores preditivos que permitam identificar mais precocemente os doentes candidatos ao seu rastreio. <sup>1,13,15,20</sup>

### 5.1 Ecocardiograma

Atualmente, dado o fácil acesso e os mínimos riscos a que está associado, o ecocardiograma tem constituído o exame mais comumente usado no rastreio da HP em prematuros com DBP. <sup>16</sup> De acordo com as recomendações mais recentes da Pediatric

Pulmonary Hypertension Network (PPHNet), o ecocardiograma deve ser realizado nas seguintes situações: 1) após o nascimento, caso apresente insuficiência respiratória hipoxêmica severa atribuída à hipertensão pulmonar persistente do RN (HPPRN) (apesar da otimização da doença pulmonar subjacente); 2) ao 7º dia pós natal, se houver necessidade contínua de suporte ventilatório ou evidência ecocardiográfica de HP, com risco elevado de desenvolvimento de DBP, e possibilidade de mudar a terapêutica; 3) em qualquer idade, caso haja necessidade de suporte ventilatório, sustentada ou com aumento progressivo, sobretudo se estiver associada a episódios recorrentes de hipoxemia; 4) na altura do diagnóstico formal de DBP moderada ou grave às 36 semanas para rastreio de HP.<sup>10</sup> Estes cenários coincidem com as diretrizes mais recentes da American Heart Association e a American Thoracic Society. Em suma, a avaliação ecocardiográfica deve ser realizada em prematuros com síndrome de dificuldade respiratória grave com necessidade de suporte ventilatório, sobretudo se existir história prévia de oligohidrânio ou restrição do crescimento intrauterino pela maior suscetibilidade para anormalidades do tônus vascular pulmonar.<sup>16</sup> A segunda situação é exemplificada num estudo prospetivo recente que evidenciou que, em prematuros, a identificação de achados ecocardiográficos sugestivos de HP no 7º dia pós natal prediz um alto risco de desenvolvimento subsequente de DBP às 36 semanas IPM.<sup>21</sup> A última situação pode ser explicada pela considerável incidência de HP em prematuros com DBP, o que justifica a realização rotineira de ecocardiogramas, a cada 3-6 meses, para rastreio de HP nos prematuros com critérios de DBP com 36 semanas IPM.<sup>16</sup> Esta vigilância é especialmente importante e pode ser realizada num menor intervalo de tempo sempre que a condição clínica o exigir. É, portanto, fundamental estar atento a indicadores de deterioração respiratória como sejam exacerbações respiratórias recorrentes, ausência de independência consistente de oxigenoterapia, necessidade de suporte ventilatório desproporcional ao grau de doença pulmonar subjacente, ou necessidade de mudar a terapêutica medicamentosa.<sup>16,22</sup> As diretrizes ainda enumeram a intolerância alimentar, o atraso do crescimento e os níveis elevados de PaCO<sub>2</sub> como marcadores clínicos de doença grave e que devem constituir sinais de alerta para HP-DBP.<sup>10,16</sup>

A velocidade do jato regurgitante tricúspide constitui o parâmetro mais utilizado para estimar a PAP sistólica e, conseqüentemente, a gravidade da HP.<sup>10,16</sup> Quando esta não é mensurável, outros parâmetros qualitativos podem ser utilizados isoladamente ou em combinação, como a geometria septal, a dilatação da artéria pulmonar e as dimensões da aurícula e do ventrículo direito. No entanto, demonstrou-se que estas medidas indiretas possuem fraco valor preditivo positivo para o diagnóstico de HP.<sup>23</sup> Acresce ainda que esta modalidade apresenta outras limitações como a variabilidade



interoperador e a ausência de padronização dos parâmetros ecocardiográficos na população com DBP.<sup>8,13</sup> Mourani et al. (2008) demonstrou uma pobre correlação entre os achados ecocardiográficos e os do cateterismo cardíaco relativamente à determinação da gravidade da HP. Neste estudo retrospectivo onde participaram 25 crianças com idade inferior a 2 anos, o ecocardiograma diagnosticou corretamente a presença ou ausência de HP em 79% dos casos, mas em apenas 47% destes a gravidade da HP foi determinada corretamente.<sup>23</sup> O ecocardiograma não é, portanto, capaz de classificar a HP de acordo com a gravidade.

## 5.2 Cateterismo Cardíaco

O cateterismo cardíaco constitui o goldstandart para o diagnóstico de HP, mas a sua utilização encontra-se limitada pelo risco de complicações inerentes a este procedimento invasivo e a sua limitada disponibilidade.<sup>24,25</sup> Consequentemente, este deve sempre ser realizado num centro pediátrico experiente capaz de lidar com emergências hipertensivas pulmonares e a sua realização deve ser ponderada cuidadosamente, balanceando a necessidade de obter informações hemodinâmicas críticas que possam acarretar intervenções benéficas e os potenciais riscos do procedimento.<sup>10,16,22</sup> Na prática clínica, muitos prematuros atualmente iniciam a terapêutica dirigida para a HP, apenas com a avaliação ecocardiográfica. O cateterismo cardíaco tem como importantes objetivos confirmar a presença de HP, determinar objetivamente a sua gravidade e auxiliar na escolha do tratamento, inclusive sobre o momento em que o tratamento medicamentoso de HP deve ser instituído. Fornece também informações sobre a resposta terapêutica, a avaliação da função ventricular e a identificação de anormalidades estruturais cardíacas ou da vasculatura.<sup>10,16</sup> Neste seguimento, antes da introdução de terapêutica vasodilatadora pulmonar a longo prazo, as mais recentes recomendações propõem a realização de um cateterismo cardíaco a todos os doentes diagnosticados ecocardiograficamente com HP e que sejam candidatos para a instituição da mesma. Contudo, os autores ressalvam que este pode ser omitido em doentes críticos e com apresentações agudas que requeiram tratamento imediato. Deve ser ainda realizado em todos os prematuros que apresentarem suspeita de HP significativa assim como naqueles que apresentem edema pulmonar recorrente e inexplicável.<sup>10,16</sup> Em doentes já diagnosticados com HP-DBP, o cateterismo deve ser repetido sempre que a clínica o justifique, especialmente se houver persistência da sintomatologia cardiorrespiratória apesar do tratamento otimizado, ou se houver mudança de terapêutica.<sup>16,22</sup>

Na ausência de contraindicações, deve ser realizado cateterismo cardíaco direito e esquerdo assim como deve ser incluído um teste de vasoreatividade aguda em resposta ao oxigênio e vasodilatadores pulmonares agudos como o NO. Esta prova auxilia a estratificação do risco e a orientação terapêutica da HP. Na ausência de shunts, a prova é considerada positiva quando a PAP média e a razão RVPi/RVSi diminuem >20% e não são acompanhadas de uma queda do débito cardíaco.<sup>10,22</sup> No entanto, a ausência de uma resposta positiva não deve impossibilitar a instituição de terapêutica medicamentosa específica para a HP, assim como a presença de uma resposta positiva não deve ser entendida como uma indicação mandatória para o tratamento. A instituição terapêutica deve ser sempre uma decisão ponderada e dirigida, atendendo às características individuais de cada doente.<sup>10</sup>

### 5.3 Biomarcadores

Os níveis séricos de péptido natriurético cerebral (BNP) e porção N-terminal do pró-péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) podem também ser pedidos, de forma a se obter informações adicionais sobre o desempenho cardíaco e a evolução da doença atendendo a que níveis elevados destes biomarcadores, em crianças com HP-DBP, correlacionam-se com um risco aumentado da mortalidade.<sup>10,16</sup> No entanto, dada a sua baixa especificidade, é importante a exclusão de outros fatores confundidores. Neste sentido, este parâmetro laboratorial deve ser utilizado preferencialmente para uma monitorização ao longo do tempo, em combinação com outros dados.<sup>14</sup> Outros biomarcadores como a endotelina-1, dimetilarginina assimétrica (ADMA) e o NO exalado têm sido estudados, podendo ser promissores nas populações pediátricas.<sup>13,26</sup>

### 5.4 Outros exames complementares

A RM cardíaca revela-se uma alternativa promissora, no entanto associada a elevados custos e que requer sedação nos prematuros. Por sua vez, o ECG não é recomendado como uma modalidade primária de rastreio dada a sua fraca correlação com os achados ecocardiográficos.<sup>16,22</sup> Assim, ressalva-se mais uma vez a importância na melhoria e padronização das avaliações não invasivas da HP.

## 6. Abordagem Terapêutica

A evolução das crianças com DBP está dependente do correto controlo dos fatores de risco e da adequada abordagem terapêutica, quer nas agudizações quer no contexto crónico. Para além disso, antes da introdução de qualquer fármaco, é importante a exclusão e o tratamento das comorbilidades subjacentes que possam condicionar uma pior evolução clínica, tais como doenças pulmonares (p.e. doença estrutural das vias aéreas e estenose da artéria e veias pulmonares), aspiração, doença do refluxo gastroesofágico, disfunção diastólica do ventrículo esquerdo ou patologia do sono. Justifica-se, assim, o recurso a adicionais meios complementares de diagnóstico, inclusive: estudos de oximetria de pulso durante o sono, broncoscopia flexível, tomografia computadorizada-angiografia, pHmetria e impedância intraluminal, endoscopia digestiva alta, ressonância magnética cardíaca ou polissonografia.<sup>10,16</sup>

Acresce ainda que nestes doentes é particularmente importante a prevenção de episódios agudos de hipoxia uma vez que estes comumente exacerbam ou favorecem a persistência da HP-DBP. Na avaliação clínica, é fundamental reconhecer sinais de deterioração respiratória e garantir a manutenção de saturações de oxigénio compreendidas entre 92 e 95% para que não haja aumento do risco de lesão mediada pelo oxigénio.<sup>10,16</sup>

Relativamente à instituição de terapêutica dirigida para a HP, é importante realçar que esta apenas deve ser instituída na presença comprovada de HP severa e disfunção ventricular direita, não decorrentes de estenose da veia pulmonar ou doença cardíaca esquerda. Segundo as mais recentes recomendações da PPHNet, tem de se registar ecocardiograficamente, na ausência de shunt E-D significativo, um jato regurgitante tricúspide com uma velocidade  $>3\text{m/s}$  que estima uma pressão sistólica VD/VE  $>0,5$  e abaulamento do septo; ou através do cateterismo cardíaco, identificar um rácio pressão arterial pulmonar/pressão arterial sistémica  $\geq 0,5$ , indexado a uma RVP  $\geq 3\text{WU}$  ou a um rácio RVP/RVS  $\geq 0,5$ , e uma pressão telediastólica do VE normal, na ausência de significativa estenose da veia pulmonar.<sup>10</sup>

Em suma, a terapêutica dirigida para a HP-DBP deve ser parte de uma abordagem multidisciplinar, que inclui a otimização do estado pulmonar, o tratamento do refluxo gastroesofágico, o adequado suporte nutricional, a imunoprofilaxia e a monitorização de outras complicações.<sup>15,27</sup>

## 7. Vasodilatadores Pulmonares

Ainda que o tratamento farmacológico da HP esteja definido nos adultos, nenhuma terapêutica foi aprovada para os prematuros no contexto de DBP, sendo este, atualmente, um tópico em contínua investigação. Atualmente, parte do tratamento na população pediátrica tem sido extrapolado de resultados evidenciados nos adultos.<sup>28-30</sup> Pelas melhorias relatadas nalguns estudos com crianças, a administração destes fármacos tem sido crescente na população pediátrica e gradualmente introduzida nos prematuros ainda que escasseiem estudos de evidência com qualidade que validem a sua eficácia e segurança a longo prazo nesta população pediátrica.<sup>31</sup>

No contexto de HP aguda, a inalação de óxido nítrico (iNO) constitui a primeira linha de tratamento. Trata-se de um potente e seletivo vasodilatador pulmonar, capaz de diminuir a PAP e a RVP e, portanto, melhorar a oxigenação.<sup>32,33</sup> No entanto, dada a sua curta duração de ação, este fármaco não é habitualmente usado no contexto crónico. Assim sendo, após a estabilização da crise aguda, o iNO tende a ser descontinuado e substituído pelo sildenafil.<sup>10</sup>

Por sua vez, o tratamento a longo prazo para a HP deve ser instituído de acordo com a gravidade da doença e após a otimização do estado funcional. Em consequência da compreensão da patogénese envolvida na HP, diferentes classes de fármacos vasodilatadores pulmonares têm sido propostas para o tratamento da HP no contexto crónico. No entanto, note-se que, no caso específico da DBP, a sua aplicação ainda não está bem definida. Assim, para além dos inibidores das fosfodiesterases, do qual faz parte o sildenafil, outra classe farmacológica importante no tratamento da HP é a dos antagonistas das endotelinas, nomeadamente o bosentan. As endotelinas são importantes vasoconstritores e estudos sugerem que o recetor da endotelina-1 assume um papel crítico no desenvolvimento da HP. Desta forma, este fármaco tem sido instituído como uma alternativa, com melhorias do curso clínico em estudos randomizados.<sup>34</sup> Para além disso, acredita-se também que a HP está associada a um aumento da libertação do vasoconstritor tromboxano A2 e a uma diminuição de prostaciclina.<sup>35</sup> Assim, a inalação de prostanoídes, como o iloprost e o epoprotenol, contínua ou intermitente, tem também constituído outra hipótese, com melhoria da qualidade de vida e sobrevivência das crianças com DBP grave.<sup>36</sup> Estudos recentes referem também melhorias clínicas e boa tolerância ao uso de treprostinil.<sup>37</sup>

Nesta revisão bibliográfica irá ser abordado o tratamento com sildenafil no contexto crónico da HP-DBP em prematuros, uma vez que se trata do fármaco com melhores evidências relatadas neste contexto. Efetivamente, o uso das restantes terapêuticas está limitado dada a escassez de estudos sobre a sua aplicação na DBP.

No entanto, em situações clínicas específicas mais graves com evolução desfavorável, tem-se recorrido à combinação do sildenafil com os supramencionados vasodilatadores pulmonares.

## 7.1 Sildenafil

O sildenafil foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) no tratamento da hipertensão arterial pulmonar em adultos.<sup>29</sup> Trata-se de um inibidor da fosfodiesterase 5 (PDE5), uma enzima presente em grandes concentrações no pulmão e capaz de hidrolisar e inativar o monofosfato cíclico da guanosina (GMPc).<sup>38</sup> O GMPc está envolvido em várias reações biológicas, inclusive no relaxamento da musculatura lisa e vasodilatação mediada pelo NO. Deste modo, o sildenafil é capaz de modular a via do GMPc através da inibição da PDE5 e promover a vasodilatação pulmonar.<sup>39</sup> Acredita-se, também, que suprima a proliferação do músculo liso, preserve a angiogénese pulmonar e diminua a resistência vascular pulmonar e, conseqüentemente, a HVD. Tem, também, a capacidade de atenuar a resposta inflamatória e a reatividade das vias aéreas. Deste modo, depreende-se que a ausência de tratamento acarreta pressões pulmonares persistentemente elevadas, com comprometimento da qualidade de vida e do desenvolvimento geral destes doentes.

Com o objetivo de oferecer linhas de orientação para a abordagem e seguimento dos prematuros com HP, no contexto específico de DBP, foram divulgadas, em 2017, as primeiras recomendações da PPHNet. Estas sugerem a introdução do sildenafil nos cuidados intensivos neonatais com uma dose inicial de 0,3-0,5 mg/kg/dose oral a cada 8 horas, que pode ser gradualmente aumentada até uma dose máxima de 3 mg/kg/dia.<sup>10</sup> Após a instituição do fármaco, é importante a avaliação do status pulmonar e da resposta terapêutica. É, assim, sugerida a realização de ecocardiogramas, inicialmente a cada 2-4 semanas e, posteriormente, a cada 3-6 meses após estabilização da doença.<sup>10,16</sup> Estes parâmetros devem ainda ser complementados sempre com a avaliação clínica. O aumento do peso, o desenvolvimento neuromotor e estatura-ponderal adequado e a melhoria da qualidade de vida, com independência de oxigénio e diminuição dos internamentos hospitalares, são indicadores de uma resposta terapêutica positiva.

Na literatura atual, o uso de sildenafil tem sido um tema de grande interesse e discussão, compreendendo-se a necessidade de instituir urgentemente uma terapêutica segura que seja capaz de modificar o curso natural da HP-DBP. Em virtude da maioria dos estudos que existem serem retrospectivos, unicêntricos e com amostras de dimensões reduzidas, torna-se difícil extrapolar os resultados obtidos para toda a

população prematura. Acresce ainda a esta dificuldade, os fatores intrínsecos ao próprio RN, tais como: a elevada suscetibilidade a inúmeros agentes (internos e externos), que influenciam a sua sobrevivência assim como limitam a atuação terapêutica e a própria realização de exames diagnósticos. De referir também que a maioria dos estudos que abordam a HP-DBP nos prematuros são bastante recentes e, portanto, limitados nas informações que fornecem sobre o impacto do sildenafil a longo prazo.

As recomendações relativas ao Sildenafil têm evoluído. Em 2012, a FDA emitiu uma advertência quanto a este fármaco, não recomendando a sua utilização no tratamento de HP em doentes com idades compreendidas entre os 1 e 17 anos.<sup>40</sup> Este comunicado assentou num estudo, conduzindo por Barst et. al (2012), que demonstrou que o tratamento com sildenafil oral em monoterapia a longo prazo associava-se a um efeito dose dependente na mortalidade.<sup>30</sup> Este estudo multicêntrico randomizou os doentes em baixa, média e alta dose e constatou que a administração de altas doses de sildenafil correlacionava-se com um maior risco de mortalidade, comparativamente com a administração de doses mais baixas. Para além disso, este risco parecia surgir após 2 anos de tratamento. De facto, neste estudo foram relatadas no total 35 mortes nos doentes que completaram os 3 anos de tratamento. Atendendo à dose de sildenafil, a incidência das mortes foi de 9%, 14% e 20% nos doentes randomizados para baixas, médias e altas doses, respetivamente. Ressalve-se que a maioria das mortes decorreram da progressão da doença e não do uso de sildenafil. O índice de resistência vascular pulmonar, a PAP média e a pressão na aurícula direita, nos doentes que faleceram, estavam elevados acima do valor médio em 74%, 69% e 71%, respetivamente. Isto, também, permite concluir que a mortalidade se correlacionou com a gravidade da doença de base.<sup>30</sup> No entanto, é importante realçar que neste estudo não foram incluídas crianças com idade inferior a 1 ano nem doentes com HP-DBP. Assim, reconheceu-se a necessidade de novos estudos de forma a avaliar a eficácia e a segurança do sildenafil em prematuros com HP-DBP. Neste contexto, em 2014, a FDA emitiu um novo comunicado a esclarecer a importância de uma escolha individual, atendendo ao perfil risco benefício do sildenafil, e que este não deve ser excluído de início no tratamento da HP.<sup>41</sup>

Atendendo à fisiopatologia previamente expressa, compreende-se que a HP-DBP apresenta uma maior prevalência na extrema prematuridade. Consequentemente, o uso de sildenafil parece correlacionar-se com a idade gestacional, com uma probabilidade de tratamento com este fármaco 2,26 e 3,21 superior em prematuros de 25-26 e 24 semanas, respetivamente, comparativamente com os de 27 a 28 semanas. Para além disso, o uso deste fármaco também se correlaciona com a gravidade da DBP, sendo mais utilizado em situações de DBP grave (OR=7,56 vs. DBP moderada

OR=3,03).<sup>42</sup> De facto, os objetivos de tratamento variam de acordo com a gravidade da doença. Perante uma HP leve a moderada, procura-se minimizar a evolução da doença, potenciando o desenvolvimento pulmonar da criança e minimizando a ocorrência de exacerbações. Numa situação de HP grave, o principal objetivo é o de garantir a sobrevivência e o suporte respiratório necessário.

Os primeiros estudos realizados em RN que demonstraram uma melhoria no índice de oxigenação como da sobrevida após o tratamento com sildenafil, foram realizados no contexto de HPPRN.<sup>43,44</sup> Apenas recentemente, têm sido elaborados os primeiros estudos sobre a sua utilização em prematuros com HP-DBP, que destacam o sildenafil como um fármaco promissor no tratamento desta população pediátrica.<sup>39,45-47</sup>

No entanto, antes que um fármaco seja utilizado com uma determinada indicação terapêutica devem ser realizados estudos, em número suficiente, que provem a sua eficácia e segurança. Para tal é exigido o conhecimento da sua farmacocinética de modo a que se possam estabelecer regimes terapêuticos ótimos, que definam dose, duração, critérios de iniciação e de interrupção do tratamento.<sup>45</sup>

No caso do sildenafil, a eficácia é avaliada nos estudos já realizados através de parâmetros clínicos e ecocardiográficos. Estes achados, por sua vez, poderão repercutir o impacto deste fármaco a longo prazo, inclusive na melhoria da morbimortalidade.<sup>39,45,46</sup>

### 7.1.1 Eficácia a curto prazo

Recentemente, foram publicados estudos que avaliaram a eficácia do sildenafil no tratamento de HP grave-DBP na extrema prematuridade.<sup>39,45,46</sup> Nos três estudos, a maioria dos doentes registou uma melhoria estatisticamente significativa dos achados ecocardiográficos, definida por uma diminuição de 20% da PAP sistólica do ventrículo direito ou pela alteração da geometria septal. Nyp et al. (2012) concluiu ainda que as reduções foram semelhantes entre os doentes tratados exclusivamente com sildenafil e os que tomavam concomitantemente iNO.<sup>46</sup> A duração para o alcance desta resposta ecocardiográfica foi variável. Trottier-Boucher et al. (2015) identificou um tempo mediano de 19 dias<sup>45</sup>; enquanto Kenneth Tan et al. (2015) evidencia uma melhoria dos parâmetros ecocardiográficos 27,5 dias após o início da terapêutica.<sup>39</sup>

Relativamente aos parâmetros clínicos, os achados não foram consensuais entre os diferentes estudos. Kenneth Tan et al. verificou uma redução estatisticamente significativa da FiO<sub>2</sub> de 0,57 para 0,42, ainda que os níveis de pCO<sub>2</sub> tivessem permanecido estáveis ao longo do tempo. Trottier-Boucher et al. registou uma melhoria clínica apenas numa minoria de doentes, definida como uma diminuição de 20% no score de gravidade respiratória (RSS) ou na FiO<sub>2</sub>, quando o RSS não pudesse ser

calculado. Acrescentou, ainda, que 75% destas respostas ocorreram nas primeiras 48 horas de tratamento. Por sua vez, Nyp et al., no estudo que incluiu 21 prematuros com HP-DBP, não verificou uma melhoria clínica estatisticamente significativa nas primeiras 48 horas.

Foi, portanto, registada uma discrepância entre os achados clínicos, registados nas primeiras 48 horas, e os marcadores ecocardiográficos após tratamento com sildenafil. Ou seja, a curto prazo parece não existir uma melhoria marcada dos parâmetros clínicos, o que pode ser explicado através de várias hipóteses. Como previamente exposto, o sildenafil é um vasodilatador pulmonar capaz de promover um aumento do fluxo sanguíneo, uma melhoria da relação ventilação/perfusão (V/Q) e, conseqüentemente, da FiO<sub>2</sub>. Nyp et. al sugere que a fraca resposta clínica pode decorrer de um inicial agravamento do mismatch V/Q, ou seja, da distribuição alterada do sangue para áreas V/Q diminuídas ou pela inexistência de uma diminuição da resistência pulmonar, sem aumento do fluxo sanguíneo pulmonar. No entanto, admite que este desequilíbrio se resolve ao longo do tempo, hipótese esta suportada por estudos a longo prazo com sildenafil que relatam melhoria dos achados clínicos.<sup>46</sup> Por outro lado, tratando-se de uma população pediátrica, existem limitações no que concerne aos instrumentos para avaliar a resposta clínica, nomeadamente no uso de linhas arteriais ou punções. De facto, alguns autores assumem que o RSS não constitui o melhor preditor de resposta, podendo justificar parte desta discrepância.<sup>45</sup>

Também Mourani et al. (2009) evidenciou uma melhoria ecocardiográfica estatisticamente significativa das pressões pulmonares em 88% dos doentes, após 40 dias de tratamento, sem relato de importantes efeitos adversos.<sup>48</sup> No entanto, 28% dos doentes tomavam, concomitantemente, outros medicamentos para a HP, inclusive NO, o que impossibilita concluir que as melhorias ecocardiográficas se associam predominantemente ao uso de sildenafil. No entanto, durante o tratamento com sildenafil, a maioria destes doentes conseguiu suspender o NO como o suporte ventilatório mecânico, sem agravamento da HP. O tempo para a descontinuação e interrupção do fármaco foi bastante variável.

### 7.1.2 Impacto a longo prazo

Sem a administração de tratamento específico para a HP, a HP-DBP está associada a uma elevada morbimortalidade, evidenciada num estudo retrospectivo conduzido por Khemani et al. (2007), que incluiu 42 prematuros com HP-DBP e onde se registaram as seguintes taxas de sobrevivência: 64% aos 6 meses; 61% no 1º ano; 52% no 2º e 3º ano. Destacaram-se, ainda, como fatores independentes para um aumento



do risco de baixa sobrevivência: o baixo peso ao nascimento, a necessidade prévia de suporte ventilatório e a HP severa, tendo esta última sido a única considerada como fator preditor de sobrevida.<sup>49</sup> Assim, vários estudos pretenderam avaliar a eficácia do sildenafil a longo prazo, sobretudo o impacto que este apresenta na sobrevida.

Kadmon et al. (2017), evidenciou uma taxa de sobrevida de 95% aos 2 anos de follow-up nos doentes com HP-DBP que tomavam apenas sildenafil (12) ou em combinação com bosentan (5), para além de uma melhoria estatisticamente significativa dos parâmetros ecocardiográficos em 78% dos casos e uma melhoria da classe funcional em 94% dos casos.<sup>47</sup> Apenas um prematuro, neste estudo, tomava bosentan em monoterapia. Noutro estudo, constatou-se que doentes com peso igual ou inferior a 20 kg apresentavam taxas de sobrevida no 1º ano de 100% e 97%, e no 2º e 3º ano de 93 e 94%, quando tomavam médias e altas doses de sildenafil, respetivamente.<sup>30</sup> Mourani et. al (2009) evidenciou uma taxa de sobrevida de 83% em doentes com DBP aos 8 meses de terapêutica com sildenafil.<sup>48</sup> Caputo (2010), descreveu pela primeira vez, um caso de um prematuro com HP-DBP grave exposto a 12 meses de tratamento com sildenafil com completa resolução da HP. Inclusive, esta melhoria continuou presente após 18 meses de descontinuação da terapêutica, evidenciada pela ausência de sintomas e uma PAP sistólica normal.<sup>50</sup> Também Kenneth Tan et al. (2015) não evidenciou ressurgimento de HAP após a cessação do sildenafil.<sup>39</sup> Tendo em conta estes resultados, depreende-se a potencialidade deste fármaco.

### 7.1.3 Farmacocinética e Regime Terapêutico

Como previamente exposto, antes da administração de sildenafil, é extremamente importante o conhecimento do seu perfil de segurança, inclusive a relação que se estabelece entre dose, efeitos adversos e eficácia. Neste sentido, os estudos acerca da farmacocinética revelam-se extremamente úteis para a definição da posologia assim como para a determinação das situações que devem conduzir a uma redução ou a uma interrupção da medicação.

Em termos de farmacocinética, o sildenafil é rapidamente absorvido a nível gastrointestinal e apresenta uma semi-vida plasmática de 4 horas. Posteriormente, é metabolizado a nível hepático por 2 enzimas do citocromo P450: a CYP3A4, responsável por 80% do metabolismo, e a CYP2C9, pelos restantes 20%. Daqui resulta um metabolito ativo, o N-desmetil sildenafil, que apresenta metade da potência do sildenafil.<sup>31,51</sup>

Parte deste conhecimento advém de resultados em estudos nos adultos e crianças mais velhas. No entanto, a prematuridade parece associar-se a uma variável

taxa metabólica, com diferenças na biodisponibilidade e na clearance de fármacos.<sup>52</sup> De facto, o parto pré-termo pode acompanhar-se de uma imaturidade hepática, inclusive do citocromo p450, e assim ser responsável por um tempo de semivida superior ao esperado, aumentando o risco de efeitos adversos e overdose.<sup>53</sup> Para além disso, o metabolismo é também influenciado pelas interações medicamentosas, nomeadamente pela presença de agentes indutores ou inibidores deste citocromo, o que justifica as variáveis concentrações plasmáticas, quer acima ou abaixo da janela terapêutica. Thakkar et al. (2016), através de um estudo oportunístico em prematuros com HP, verificou que as concentrações de sildenafil e do seu metabolito circulante estavam dentro dos limites previamente observados, exceto quando se administravam concomitantemente fármacos indutores das enzimas do citocromo p450.<sup>31</sup> Este estudo veio, portanto, confirmar o que se suspeitava e realçar a importância do reconhecimento destes agentes e da necessidade de uma preocupação adicional aquando da administração dos mesmos, de modo a que seja possível a prevenção e a antecipação de possíveis efeitos adversos.

Acerca das doses que devem ser administradas na população pediátrica, muitas vezes estas foram extrapoladas das do intervalo posológico em adultos. Neste seguimento, evidenciou-se que a administração oral de 4,2 mg/kg/24h de sildenafil era equivalente à dose recomendada em adultos com HP de 20 mg, 3x dia.<sup>52</sup> Outro estudo demonstrou ainda que os níveis plasmáticos alcançados após 1 hora de administração oral de 0,5 a 2,0 mg/kg/dose eram equivalentes aos níveis plasmáticos máximos atingidos pelos adultos após uma dose única de 25-100 mg, e que estes se associavam a uma melhoria clínica. Consequentemente, a administração de 0,5 a 2,0 mg/kg/dose deve ser considerada terapêutica em crianças.<sup>51</sup>

As mais recentes diretrizes recomendam uma dose inicial de 0,3-0,5 mg/kg/dose a cada 8 horas, que pode chegar até à dose máxima de 3 mg/kg/dia.<sup>10</sup> Esta dose inicial é coerente com os principais estudos realizados em prematuros com HP-DBP e que evidenciaram uma melhoria dos parâmetros ecocardiográficos e clínicos, sem graves efeitos adversos.<sup>39,45,46</sup> Nestes, a administração variou entre 0,25 mg/kg/dose a cada 8 horas e 0,25 a 0,5 mg/kg/dose a cada 6 horas. A dose máxima diária registada também foi diferente entre os diferentes estudos, onde Trottier-Boucher registou a mais alta - 7,3 mg/kg/dia, com um tempo médio de 9 dias para alcançá-la.

Outro aspeto debate-se com a duração do tratamento. O desconhecimento do momento preciso em que o fármaco evidencia uma resposta positiva nos parâmetros clínicos e ecocardiográficos esperados, impossibilita o estabelecimento de diretrizes que definam a duração do tratamento. Assim, compreende-se a marcada variabilidade na duração média de exposição ao sildenafil nestes doentes. Neste sentido, um estudo

foi desenvolvido com o intuito de caracterizar o regime terapêutico, inclusive a frequência e a duração de exposição ao agente.<sup>42</sup> Este estudo incluiu 104 prematuros com HP-DBP que foram expostos ao sildenafil, e registou uma marcada variação inter-hospitalar na duração do tratamento e na frequência, que persistiu após a uniformização de múltiplos fatores, inclusive a idade gestacional e a gravidade da DBP. Portanto, as diferenças relativas à duração da terapêutica não se associaram a estas duas variáveis. Backes et al (2015), ainda que com a marcada variação, descreveu uma duração média do tratamento de sildenafil de 52 dias<sup>42</sup>; enquanto que Trottier-Boucher et al (2015) regista 171 dias.<sup>45</sup> Mourani et al (2009) descreve um tratamento com sildenafil durante 241 dias.<sup>48</sup> Consequentemente, é importante a realização de novos estudos mais padronizados que permitam estabelecer a relação entre eficácia e o tempo de duração de tratamento.

Relativamente à interrupção do tratamento, os critérios não estão completamente estabelecidos e/ou descritos. Trottier Boucher et. al, no seu estudo, enumera como principais razões para a suspensão do sildenafil: resolução da HP através de evidência ecocardiográfica e clínica, ausência de resposta ao tratamento, presença de efeitos adversos ou morte aquando do tratamento.<sup>45</sup> No sentido de determinar a resposta à terapêutica, as diretrizes sugerem a realização de ecocardiogramas, inicialmente a cada 2-4 semanas e após estabilização da doença, a cada 4-6 meses.<sup>10</sup> Compreende-se, portanto, que a maioria dos clínicos toma esta decisão de suspensão após uma avaliação clínica e realização de ecocardiogramas, com monitorização da oximetria noturna e outros, garantindo sempre uma descontinuação individual.

#### 7.1.4 Efeitos adversos

Têm sido relatados alguns efeitos adversos associados ao sildenafil, inclusive intolerância alimentar, náuseas e vômitos associados a refluxo gastroesofágico, hipotensão, alterações da visão e do sono.<sup>53</sup>

Relativamente às perturbações visuais, têm sido reportados algumas alterações ao nível da função retiniana. O parto pré-termo acarreta uma vascularização retiniana incompleta, uma vez que a angiogénese da retina termina apenas por volta das 36-40 semanas. Aquando do nascimento, os elevados níveis de oxigénio promovem uma vasoconstrição e interrompem o processo de vascularização que é, posteriormente, retomado pela hipoxia local, com conseqüente proliferação anómala. Ora, uma vez que o sildenafil promove a inibição da PDE5 e a acumulação de cGMP e NO e, tendo estes já sido associados a um efeito proliferativo nas vénulas pós capilares da retina,

compreende-se que a progressão da retinopatia da prematuridade (ROP) é um possível efeito adverso.<sup>54,55</sup> No sentido de se avaliar esta realidade, surgiu um primeiro estudo em prematuros que evidenciou que o sildenafil não se associava à progressão da ROP nem ao aumento da necessidade de tratamento com laser.<sup>56</sup> Estudos mais recentes, também não evidenciam nenhum caso de retinopatia da prematuridade após a introdução de sildenafil.<sup>39,45</sup> Assim, ainda que existam estudos de casos que relatem o desenvolvimento da ROP após a administração de sildenafil<sup>55</sup>, não se pode depreender que a ROP advém do uso deste fármaco. O desenvolvimento da ROP é tanto mais frequente quanto maior a necessidade de oxigenoterapia. Assim, a ROP pode já estar presente decorrente da própria DBP e das necessidades de oxigênio suplementar.

Outro efeito que merece especial atenção é a interferência que este fármaco pode ter na pressão arterial sistêmica. Como exposto previamente, o sildenafil pode associar-se a uma diminuição da resistência vascular sistêmica pela inibição da PDE-5 e, conseqüentemente, causar hipotensão.<sup>57</sup> No estudo de Trottier-Boucher, este foi o principal efeito adverso registado, presente em 10 dos 23 prematuros. Destes, 2 tiveram necessidade de interromper a medicação, ainda que não tivesse sido necessário em nenhum dos doentes administrar terapêutica inotrópica nem outra intervenção imediata.<sup>45</sup> Noutro grupo de doentes, constituído por prematuros tardios e RN de termo com sépsis ou síndrome de aspiração meconial admitidos para o tratamento da HPPRN, foi feito um estudo onde não se registaram alterações ao nível da PAS nem aumento da necessidade de suporte inotrópico (com dopamina, dobutamina e/ou epinefrina) quer para doses elevadas quer baixas de sildenafil. Aliás, neste estudo até se registou um desmame desta terapêutica. Este pode ser explicado pelo aumento da chegada de sangue ao coração esquerdo, decorrente da vasodilatação pulmonar, que possibilita um débito cardíaco normal e contrabalança a queda da RVS.<sup>57</sup> Deste modo, a estratégia terapêutica com recurso ao sildenafil deve ser a de iniciação com doses baixas acompanhada por uma monitorização da pressão arterial, de forma a possibilitar um aumento progressivo e seguro da dose, o que vai de encontro com as recentes recomendações. Compreende-se, ainda, que uma hipotensão grave, nomeadamente com depleção de volume, com obstrução do fluxo no ventrículo esquerdo ou doença pulmonar veno-oclusiva, sejam consideradas contra-indicações para o uso deste mesmo fármaco.

## 8. Conclusão

Dada a elevada incidência e morbimortalidade associada à HP em prematuros com DBP, torna-se importante a implementação de uma abordagem capaz de rastrear atempadamente a doença e instituir um regime terapêutico ótimo capaz de prevenir a progressão da mesma. Verificados os resultados positivos com uso de Sildenafil na HP, este fármaco começou a ser introduzido na população prematura com HP-DBP.

Os estudos analisados têm demonstrado resultados positivos nos parâmetros ecocardiográficos e clínicos a curto prazo, ainda que no que diz respeito aos parâmetros clínicos, a resposta não tenha sido tão imediata. Assim, estes achados indiciam que o sildenafil seja um fármaco promissor e que os benefícios da sua aplicação poder-se-ão prolongar a longo prazo, com melhoria da morbimortalidade da doença e, eventualmente, com resolução da HP-DBP.

Relativamente à segurança do sildenafil, a maioria dos estudos registou uma boa tolerância ao mesmo. Todavia, é de referir que alguns estudos relataram a presença de alguns efeitos adversos, nomeadamente a hipotensão e a ROP, que merecem atenção individualizada na instituição terapêutica. Dada a escassez de estudos que avaliem particularmente este tópico, constata-se a existência de uma grande variedade de resultados, o que dificulta e limita a sua extrapolação para a aplicação clínica mais generalizada deste fármaco.

No que diz respeito à posologia, a PPHNet recomenda doses que são coerentes com os bons resultados e boa tolerância que os estudos realizados demonstraram. De referir, que se trata de doses baixas, o que não contradiz a advertência emitida pela FDA, em 2012, que correlacionava o uso de doses elevadas a resultados com maior risco de mortalidade na faixa etária entre os 1 e 17 anos.

Acresce ainda que o desconhecimento sobre o momento preciso em que o fármaco evidencia uma resposta positiva nos parâmetros clínicos e ecocardiográficos justifica a heterogeneidade de resultados na duração média de utilização do sildenafil nos diferentes estudos e a dificuldade na definição de diretrizes precisas relativas à mesma. Para além disso, a inexistência de critérios objetivos sobre a interrupção do tratamento, faz com que, muitas vezes, sejam os clínicos da equipa multidisciplinar, com base na sua experiência profissional, que definam quais os parâmetros de evolução clínica críticos e “suficientemente normais” que determinam a cessação do tratamento.

Por fim, note-se que a maioria dos estudos apresentados até à presente data são escassos para esta população específica (prematuros com HP-DBP), de curto seguimento e unicêntricos. Deste modo, destaca-se a necessidade de realização de novos estudos, multicêntricos e de longa duração, que avaliem os parâmetros

anteriormente citados e analisem comparativamente o uso do fármaco em regimes diferentes de tratamento, monoterapia ou em combinação com outros fármacos. O desenvolvimento de novas ferramentas, nomeadamente biomarcadores, poderá precisar com mais acuidade o plano de tratamento e seguimento da HP nos prematuros com DBP. Até lá, recomenda-se o uso de sildenafil com cautela, atendendo sempre às necessidades individuais de cada doente.

# Anexos

**Tabela I:** critérios de gravidade de DBP num prematuro com IG>32 semanas, segundo Workshop NICHD<sup>3</sup>

<b>Gravidade</b>	<b>Definição</b>
Leve	Necessidade de oxigénio suplementar por $\geq 28$ dias, respirando ar ambiente às 36 semanas IPM ou à data de alta hospitalar
Moderada	Necessidade de oxigénio suplementar por $\geq 28$ dias, com $FiO_2 < 30\%$ às 36 semanas IPM ou à data de alta hospitalar
Grave	Necessidade de oxigénio suplementar por $\geq 28$ dias, com $FiO_2 \geq 30\%$ e/ou ventilação por pressão positiva às 36 semanas IPM ou à data de alta hospitalar

**Tabela II:** classificação da Doença Vascular Pulmonar Hipertensiva na população pediátrica (Panamá)<sup>16,17</sup>

<b>Doença Vascular Pulmonar Hipertensiva na população pediátrica</b>
Doença hipertensiva vascular pulmonar pré-natal ou de desenvolvimento
Mal adaptação pulmonar vascular perinatal
Doença cardiovascular pediátrica
<b>Broncodisplasia pulmonar</b>
Doença hipertensiva vascular pulmonar pediátrica isolada (HAP pediátrica isolada)
Doença hipertensiva vascular pulmonar multifatorial nos síndromes malformativos congénitos
Doença pulmonar pediátrica
Doença tromboembólica pediátrica
Exposição a hipoxia hipobárica
Doença vascular pulmonar associada a outras doenças sistémicas



# Bibliografía

1. McEvoy C, Jain L, Schmidt B, Abman S, Bancalari E, Aschner J. Bronchopulmonary dysplasia: NHLBI Workshop on the primary prevention of chronic lung diseases. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(SUPPL. 3):146-153.
2. Lemons J, Bauer C, Oh W et al. Very Low Birth Weight Outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 Through December 1996. *Pediatrics*. 2001;107(1):e1-e1.
3. Ehrenkranz R, Walsh M, Vohr B et al. Validation of the National Institutes of Health Consensus Definition of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics*. 2005;116(6):1353-1360.
4. Bancalari E JA. NICHD / NHLBI / ORD Workshop Summary - Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1723-1729.
5. Tarazona S, Esteban S, Diego J et al. Protocolo de seguimiento de los pacientes con displasia broncopulmonar. *An Pediatr*. 2016;84(1):1-61.
6. Greenough A. Long-term respiratory consequences of premature birth at less than 32 weeks of gestation. *Early Hum Dev*. 2013;89(SUPPL2):25-27.
7. Shepherd E, Knupp A, Welty S, Susey K, Gardner W, Gest A. An interdisciplinary bronchopulmonary dysplasia program is associated with improved neurodevelopmental outcomes and fewer rehospitalizations. *J Perinatol*. 2012;32(1):33-38.
8. O'Connor M, Cornfield D, Austin E. Pulmonary Hypertension in the premature infant: a challenging comorbidity in a vulnerable population. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(3):324-330.
9. Hooper S, Polglase G, Roehr C. Cardiopulmonary changes with aeration of the newborn lung. *Paediatr Respir Rev*. 2015;16(3):147-150.
10. Krishnan U, Feinstein J, Adatia I et al. Evaluation and Management of Pulmonary Hypertension in Children with Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr*. 2017;188(June):24-34.e1.
11. Northway W, Rosan R, Porter D. Pulmonary Disease Following Respirator Therapy of Hyaline-Membrane Disease. *N Engl J Med*. 1967;276(7):357-368.
12. Baker C, Abman S, Mourani P. Pulmonary Hypertension in Preterm Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2014;27(1):8-16.
13. Berkelhamer S, Mestan K SR. Pulmonary Hypertension in BPD. *Semin Perinatol*. 2013;37(2):124-131.

14. Hilgendorff A, Apitz C, Bonnet D HG. Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung diseases in the preterm and term neonate and infant. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*. 2016;102(C1d):ii49-ii56.
15. Bui C, Pang M, Sehgal A et al. Pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *J Reprod Immunol*. 2017;124(November 2016):21-29.
16. Abman S HG, Archer S et al. *Pediatric Pulmonary Hypertension*. Vol 132.; 2015.
17. Cerro M, Abman S, Diaz G et al. A Consensus Approach to the Classification of Pediatric Pulmonary Hypertensive Vascular Disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ*. 2011;1(2):286-298.
18. Al-Ghanem G, Shah P, Thomas S et al. Bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension: a meta analysis. *J Perinatol*. 2017;37:414-419.
19. Kim D KH, Choi C, Kim E KB, J C. Risk factors for pulmonary artery hypertension in preterm infants with moderate or severe bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology*. 2011;101(1):40-46.
20. Rivera L, Siddaiah R, Oji-Mmuo C, Silveyra G SP. Biomarkers for Bronchopulmonary Dysplasia in the Preterm Infant. *Front Pediatr*. 2016;4(33):1-17.
21. Mourani P, Sontag M, Younoszai A et al. Early pulmonary vascular disease in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(1):87-95.
22. Hansmann G, Apitz C, Abdul-Khaliq H et al. Executive summary. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*. 2016;102:ii86-ii100.
23. Mourani P, Sontag M, Younoszai A, Ivy D AS. Clinical Utility of Echocardiography for the Diagnosis and Management of Pulmonary Vascular Disease in Young Children With Chronic Lung Disease. *Pediatrics*. 2008;121(2):317-325.
24. Hill K, Lim D, Everett A ID, J M. Assessment of pulmonary hypertension in the pediatric catheterization laboratory: Current insights from the magic registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;76(6):865-873.
25. Taylor C, Derrick G, McEwan A, Haworth S SM. Risk of cardiac catheterization under anaesthesia in children with pulmonary hypertension. *Br J Anaesth*. 2007;98(5):657-661.
26. Trittmann J, Peterson E, Rogers L et al. Plasma asymmetric dimethylarginine

- levels are increased in neonates with bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension. *J Pediatr*. 2015;166(2):230-233.
27. M DC, Rotés A, Cartón A et al. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia: Clinical findings, cardiovascular anomalies and outcomes. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49(1):49-59.
  28. Tissot C, Ivy D BM. Medical Therapy for Pediatric Pulmonary Hypertension. *J Pediatr*. 2010;157(4):528-532.
  29. Galiè N, Humbert M, Vachiery J et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119.
  30. Barst R, Ivy D, Gaitan G et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2012;125(2):324-334.
  31. Thakkar N, Gonzalez D, Cohen-Wolkowicz M et al. An opportunistic study evaluating pharmacokinetics of sildenafil for the treatment of pulmonary hypertension in infants. *J*. 2016;36(9):744-747.
  32. Mourani P ID, Gao D AS. Pulmonary vascular effects of inhaled nitric oxide and oxygen tension in bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(9):1006-1013.
  33. Ivy D, Parker D DA, Kinsella J AS. Acute hemodynamic effects and home therapy using a novel pulsed nasal nitric oxide delivery system in children and young adults with pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 2003;92(7):886-890.
  34. S A. Role of Endothelin Receptor Antagonists in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Annu Rev Med*. 2009;60(1):13-23.
  35. Christman B, McPherson C, Newman J et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992;327(2):70-75.
  36. Zaidi A, Dettorre M, Ceneviva G TN. Epoprostenol and home mechanical ventilation for pulmonary hypertension associated with chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2005;40(3):265-269.
  37. Krishnan U, Takatsuki S, Dunbar I et al. Effectiveness and Safety of Inhaled Treprostinil for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in Children Usha. *Am J Cardiol*. 2013;110(11):1704-1709.
  38. Farrow K SR. Phosphodiesterases: Emerging Therapeutic Targets for Neonatal Pulmonary Hypertension. 2011;204:251-277.
  39. Tan K KM, O'Heney J, Paul E SA. Sildenafil therapy in bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension: a retrospective study of efficacy

- and safety. *Eur J Pediatr.* 2015;174(8):1109-1115.
40. FDA. FDA recommends against use of Revatio (sildenafil) in children with pulmonary hypertension. Published 2012, USA. Disponible em: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm317123.htm>. Accessed April 6, 2018.
  41. FDA. FDA clarifies Warning about Pediatric Use of Revatio (sildenafil) for Pulmonary Arterial Hypertension. Published 2014, USA. Disponible em: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm390876.htm>. Accessed April 6, 2018.
  42. Backes C RP, Smith C, Jadcherla S SJ. Sildenafil treatment of infants with bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension. *Hosp Pediatr.* 2016;6(1):27-33.
  43. Steinhorn R, Kinsella J, Pierce C et al. Intravenous sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr.* 2009;155(6):841-847.e1.
  44. Torres R, González P, Castillo J, Gutiérrez R BI. Sildenafil oral como alternativa en el tratamiento de recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente. *Pediatría (Santiago).* 2006;73(4):159-163.
  45. Trottier-Boucher M, Lapointe A, Malo J et al. Sildenafil for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatr Cardiol.* 2015;36(6):1255-1260.
  46. Nyp M, Sandritter T, Poppinga N, Simon C TW. Sildenafil citrate, bronchopulmonary dysplasia and disordered pulmonary gas exchange: Any benefits? *J Perinatol.* 2012;32(1):64-69.
  47. Kadmon G, Schiller O, Dagan T, Bruckheimer E, Birk E ST. Pulmonary hypertension specific treatment in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(1):77-83.
  48. Mourani P, Sontag M, Ivy D AS. Effects of Long-term Sildenafil Treatment for Pulmonary Hypertension in Infants with Chronic Lung Disease. *J Pediatr.* 2009;154(3):379-384.
  49. Khemani E, McElhinney D, Rhein L et al. Pulmonary Artery Hypertension in Formerly Premature Infants With Bronchopulmonary Dysplasia: Clinical Features and Outcomes in the Surfactant Era. *Pediatrics.* 2007;120(6):1260-1269.
  50. Caputo S FG, Rabuano R et al. Severe pulmonary arterial hypertension in a very premature baby with bronchopulmonary dysplasia: Normalization with long-term sildenafil. *J Cardiovasc Med.* 2010;11(9):704-706.
  51. Karatza A, Bush A MA. Safety and efficacy of Sildenafil therapy in children with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2005;100(2):267-273.
  52. Ahsman M WB, Wildschut E et al. Sildenafil exposure in neonates with

- pulmonary hypertension after administration via a nasogastric tube. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;95(2):109-114.
53. Herbert S TR. Sildenafil, pulmonary hypertension and bronchopulmonary dysplasia. *Early Hum Dev.* 2016;102:21-24.
  54. Henriques G, Brito C TS. *Consenso Clínico "Retinopatia Da Prematuridade."*; 2013.
  55. Marsh S, Marden B NR. *Severe Retinopathy of Prematurity (ROP) in a Premature Baby Treated with Sildenafil Acetate (Viagra) for Pulmonary Hypertension.* *British Journal of Ophthalmology* 88, 306-307 (2004).
  56. Fang A, Guy K KK. The effect of sildenafil on retinopathy of prematurity in very preterm infants. *J Perinatol.* 2013;33(3):218-221.
  57. Limjoco J, Paquette L, Ramanathan R SI, P F. Changes in Mean Arterial Blood Pressure during Sildenafil Use in Neonates with Meconium Aspiration Syndrome or Sepsis. *Am J Ther.* 2015;22(2):125-131.