

## As atualizações científicas sobre a hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido

### Scientific updates on persistent pulmonary hypertension in the newborn

DOI:10.34119/bjhrv5n3-035

Recebimento dos originais: 14/02/2022

Aceitação para publicação: 28/03/2022

#### **Karinne Nancy Sena Rocha**

Acadêmica do curso de Medicina

Instituição: Faculdade de Minas (FAMINAS-BH)

Endereço: Rua Catorritas, 185, apto 401, Vila Clóris, Belo Horizonte, Minas Gerais  
Brasil, CEP: 31744-125

E-mail: ka\_s.rocha@hotmail.com

#### **Letícia Ramos**

Acadêmica do curso de Medicina

Instituição: Centro Universitário José do Rosário Vellano (UNIFENAS-BH)

Endereço: Rua Gurmecindo Couto e Silva, 234

E-mail: leticia.ramos@aluno.unifenas.br

#### **Júlia Maria Silva Moreira**

Acadêmica do curso de Medicina

Instituição: Centro Universitário José do Rosário Vellano (UNIFENAS-BH)

Endereço: Rua Nabor Campos, 178, Eldorado, Contagem, Minas Gerais, Brasil

E-mail: julia.msmoreira@aluno.unifenas.br

#### **Ana Paula Durães de Almeida**

Acadêmica do curso de Medicina

Instituição: Faculdade Santo Agostinho (FASAVIC)

Endereço: Rua Alameda das Castanheiras, 380, Jaraguá 1, Brasil

E-mail: apaula.almeida01@gmail.com

#### **Mirella Mendes Calheiros**

Acadêmica do curso de Medicina

Instituição: Centro Universitário José do Rosário Vellano (UNIFENAS-BH)

Endereço: Rua Irlanda, 302, Itapoã, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

E-mail: mirela.calheiros@aluno.unifenas.br

#### **Rafaela Marra Santana Costa**

Acadêmica do curso de Medicina

Instituição: Centro Universitário José do Rosário Vellano (UNIFENAS-BH)

Endereço: Rua José Rotheia, 178, Paquetá, Brasil

E-mail: rafaelamarra89@gmail.com

**Leandro Pinheiro Cintra**

Acadêmico do curso de Medicina

Instituição: Centro Universitário José do Rosário Vellano (UNIFENAS-BH)  
Endereço: Rua João Luiz, 60/601, São José, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil  
E-mail: lpcintra@gmail.com

**Camila Emanuele Moreira Fernandes**

Acadêmica do curso de Medicina

Instituição: Centro Universitário José do Rosário Vellano (UNIFENAS-BH)  
Endereço: Rua Rita Alves Castanheiras, 242/201, Dona Clara  
Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil  
E-mail: camilaemf@hotmail.com

**Nícolas Arrigo Pissinati**

Acadêmico do curso de Medicina

Instituição: Centro Universitário Assunção (UNIFAI-SP)  
Endereço: Rua Dr. Serafim Vieira de Almeida, 795, Jardim Paraíso  
São Carlos, São Paulo, Brasil  
E-mail: nicolaspissinati96@gmail.com

**RESUMO**

A hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido ocorre quando a resistência vascular pulmonar permanece anormalmente elevada após o nascimento, resultando em desvio de sangue da direita para a esquerda através das vias circulatórias fetais. Isso, por sua vez, leva a hipoxemia grave que pode não responder ao suporte respiratório convencional. No feto, os circuitos pulmonar e sistêmico operam em paralelo, ambos os ventrículos direito e esquerdo ejetam sangue na aorta com subsequente perfusão da placenta, o órgão respiratório fetal. A hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido ocorre quando a resistência vascular pulmonar permanece elevada após o nascimento, resultando em desvio de sangue da direita para a esquerda através das vias circulatórias fetais que leva à hipoxemia, que em alguns casos pode ser grave e não responde ao suporte respiratório convencional. A HPPN ocorre principalmente em bebês nascidos a termo ou prematuros tardios e é causada por anormalidades da vasculatura pulmonar que incluem subdesenvolvimento, desenvolvimento inadequado e má adaptação. Os bebês com HPPN geralmente apresentam cianose e dificuldade respiratória, a HPPN está associada a fatores de risco pré-natal e uma variedade de distúrbios respiratórios primários, como síndrome de aspiração de mecônio, pneumonia, síndrome do desconforto respiratório, hérnia diafragmática congênita e hipoplasia pulmonar.

**Palavras-chave:** hipertensão pulmonar, recém-nascido, diagnóstico.

**ABSTRACT**

Persistent newborn pulmonary hypertension occurs when pulmonary vascular resistance remains abnormally high after birth, resulting in right-to-left blood shift through the fetal circulatory pathways. This, in turn, leads to severe hypoxemia that may not respond to conventional respiratory support. In the fetus, the pulmonary and systemic circuits operate in parallel, both right and left ventricles ejecting blood into the aorta with subsequent perfusion of the placenta, the respiratory organ fetal. Persistent pulmonary hypertension in the newborn occurs when pulmonary vascular resistance remains elevated after birth, resulting in right-to-left blood shift through the fetal circulatory pathways leading to hypoxemia, which in some cases can be severe and unresponsive to conventional respiratory support. PPHN occurs

primarily in term or late preterm infants and is caused by abnormalities of the pulmonary vasculature that include underdevelopment, inadequate development, and maladaptation. Babies with PPHN usually present with cyanosis and respiratory distress, PPHN is associated with prenatal risk factors and a variety of primary respiratory disorders such as meconium aspiration syndrome, pneumonia, respiratory distress syndrome, congenital diaphragmatic hernia, and pulmonary hypoplasia.

**Keywords:** hypertension, pulmonary, infant, newborn, diagnosis.

## 1 INTRODUÇÃO

A hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPN) ocorre quando a resistência vascular pulmonar (RVP) permanece anormalmente elevada após o nascimento, resultando em desvio de sangue da direita para a esquerda através das vias circulatórias fetais. Isso, por sua vez, leva a hipoxemia grave que pode não responder ao suporte respiratório convencional. A prevalência de HPPN foi estimada em 1,9 por 1000 nascidos vivos<sup>1</sup>. No feto, os circuitos pulmonar e sistêmico operam em paralelo, ambos os ventrículos direito e esquerdo (VD/VE) ejetam sangue na aorta com subsequente perfusão da placenta, o órgão respiratório fetal. O VD é dominante e o sangue é desviado da direita para a esquerda através do forame oval e do ducto arterioso, principalmente contornando o pulmão, que não participa das trocas gasosas.

Em contraste, a circulação pós-natal madura opera em série. Todo o retorno venoso passa pelo lado direito do coração e chega ao pulmão, onde ocorre a troca gasosa. O sangue oxigenado retorna para o lado esquerdo do coração e é bombeado para a circulação sistêmica para fornecimento de oxigênio aos tecidos. Nenhuma mistura ocorre entre os dois lados da circulação, os principais ajustes circulatórios ocorrem no nascimento, à medida que o órgão de troca gasosa muda da placenta para o pulmão<sup>2</sup>. Em circunstâncias normais, uma queda progressiva da resistência vascular pulmonar (RVP) acompanha o aumento imediato da resistência vascular sistêmica (RVS) que ocorre após o nascimento. Por um curto período, existe um padrão circulatório transicional que combina características dos padrões circulatório fetal e adulto. O declínio na razão PVR/SVR resulta em um aumento constante no fluxo sanguíneo pulmonar e na captação de oxigênio no pulmão.

O processo de transição depende de vários fatores. Os fatores que contribuem para o aumento pós-natal da RVS incluem a remoção da placenta, o aumento de catecolaminas associado ao nascimento e o ambiente extrauterino relativamente frio. Os fatores que promovem a redução pós-natal na RVP incluem a expansão do pulmão ao volume normal de

repouso, o estabelecimento de ventilação alveolar adequada e tensão de oxigênio e eliminação bem-sucedida do fluido pulmonar fetal . As condições que interferem com o declínio pós-natal normal na razão PVR/SVR fazem com que a circulação transicional persista e resulte em HPPN<sup>1,2</sup>.

O presente artigo tem como objetivo revisar as evidências científicas sobre a fisiopatologia, as manifestações clínicas, o diagnóstico e o manejo da HPPN.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com meta-análise, realizado de forma descritiva. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados.

Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste *in vitro* foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa também não foram selecionados.

Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Cochrane e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): Hypertension, Pulmonary; Infant, Newborn; Diagnosis.

Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 18 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 1981 a 2021, publicados originalmente na língua inglesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre as atualizações científicas sobre a hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido.

### 3 DESENVOLVIMENTO

A HPPN ocorre principalmente em bebês nascidos a termo ou prematuros tardios  $\geq 34$  semanas de gestação. Três tipos de anormalidades da vasculatura pulmonar estão subjacentes ao distúrbio: subdesenvolvimento, mau desenvolvimento e má adaptação. Evidências experimentais e clínicas sugerem que lesões na circulação pulmonar em desenvolvimento podem interromper a sinalização do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e contribuir para essas anormalidades<sup>3</sup>. Em anormalidades de subdesenvolvimento, a área de secção transversal da vasculatura pulmonar é reduzida, resultando em uma elevação relativamente fixa da resistência vascular pulmonar (RVP). O subdesenvolvimento ocorre com hipoplasia pulmonar associada a uma variedade de condições. Isso inclui hérnia diafragmática congênita (CDH), malformação pulmonar congênita (adenomatóide cística), agenesia renal, oligoidrânio que acompanha a uropatia obstrutiva e restrição do crescimento fetal. Embora algum grau de vasodilatação pulmonar pós-natal possa ocorrer, esse mecanismo adaptativo é limitado.

O mau desenvolvimento é uma perturbação que ocorre nos pulmões que estão normalmente desenvolvidos, incluindo ramificação e diferenciação alveolar, e têm um número normal de vasos pulmonares. As características incluem espessamento anormal da camada muscular das arteríolas pulmonares e extensão dessa camada em pequenos vasos que normalmente possuem paredes finas e sem células musculares<sup>4</sup>. A matriz extracelular que envolve os vasos pulmonares também é excessiva. Nesse distúrbio, acredita-se que a remodelação do leito vascular pulmonar ocorra durante os primeiros 7 a 14 dias após o nascimento, com uma queda concomitante na RVP. Os mecanismos que estimulam o desenvolvimento inadequado da vasculatura pulmonar são incertos, mas os mediadores vasculares parecem desempenhar um papel. Em um relatório, por exemplo, crianças com HPPN grave tinham, em comparação com controles saudáveis, maiores concentrações plasmáticas do vasoconstritor endotelina-1 e menores concentrações de monofosfato de guanosina cíclico (representando a estimulação da guanilato ciclase por óxido nítrico [NO], um vasodilatador que não pode ser medido prontamente).

A predisposição genética pode influenciar a disponibilidade de precursores para a síntese de NO e afetar a adaptação cardiopulmonar ao nascimento. Isso foi ilustrado em um relatório no qual bebês com hipertensão pulmonar (HP) tinham concentrações plasmáticas mais baixas de arginina, um precursor de NO e um intermediário do ciclo da ureia, e metabólitos de NO do que bebês controle com dificuldade respiratória<sup>5</sup>. Um polimorfismo funcional do gene que codifica a carbamoil-fosfato sintetase, que controla a etapa limitante da taxa no ciclo da

ureia, ocorreu com mais frequência em todos os bebês com dificuldade respiratória, com ou sem HP, do que na população em geral. As condições associadas à HPPN causadas por mau desenvolvimento vascular incluem entrega pós-termo, coloração de mecônio e síndrome de aspiração de mecônio (SAM). Nessas doenças, a vasculatura pulmonar responde mal a estímulos que normalmente resultam em diminuição da RVP, como aumento da tensão alveolar de oxigênio e estabelecimento de ventilação eficaz.

Os distúrbios que produzem perfusão excessiva do pulmão fetal também podem predispor ao mau desenvolvimento vascular. Eles incluem o fechamento prematuro do canal arterial (por exemplo, causado por antiinflamatórios não esteroidais [AINEs]) ou forame oval, alta resistência vascular placentária e drenagem anômala total das veias pulmonares. Foi proposto que o uso de AINEs na gravidez está associado à HPPN devido à constrição ductal no feto. No entanto, os dados subsequentes são conflitantes sobre se existe uma verdadeira associação entre o uso materno de AINEs e HPPN. Na má adaptação, o leito vascular pulmonar é normalmente desenvolvido. No entanto, as condições perinatais adversas causam vasoconstrição ativa e interferem na queda pós-natal normal da RVP. Essas condições incluem depressão perinatal, doenças do parênquima pulmonar e infecções bacterianas, especialmente aquelas causadas por estreptococos do grupo B (GBS). O mecanismo de aumento da RVP com infecção por GBS é a ativação de mediadores vasoativos por componentes de fosfolipídios bacterianos. Em um estudo em cordeiros recém-nascidos, a HP foi induzida por infusão de cardioplipina e fosfatidilglicerol, fosfolipídios localizados principalmente na parede celular do SGB<sup>6</sup>.

A incidência de HPPN é de aproximadamente 0,2%, conforme ilustrado por um estudo de base populacional de bebês nascidos com  $\geq 34$  semanas de gestação sem cardiopatia congênita da Califórnia. Neste relatório, com base em um banco de dados estadual que liga as altas maternas e infantis, a análise de regressão múltipla identificou os seguintes fatores de risco para HPPN: idade gestacional de 34 a  $<37$  semanas (ou seja, bebês prematuros tardios), raça negra materna, bebês que eram grandes ou pequenos para a idade gestacional e mães com diabetes gestacional preexistente, obesidade e idade avançada. Os fatores associados a um menor risco de HPPN incluíram sexo feminino, etnia hispânica e gestação múltipla. Os distúrbios associados incluíram infecção, aspiração de mecônio, síndrome do desconforto respiratório, hérnia diafragmática congênita e outras anomalias do trato respiratório.

A HPPN geralmente ocorre em bebês nascidos a termo, embora também possa estar presente em bebês prematuros ou pós-termo tardios<sup>1,6</sup>. Embora o diagnóstico seja considerado raro em bebês com muito baixo peso ao nascer (MBPN) (PN  $<1500$  g), os dados de um estudo

multicêntrico retrospectivo sugerem que a prevalência de HPPN aumentou em bebês prematuros extremos (idade gestacional [GA] <28 semanas) e o risco aumenta com a diminuição da IG. HPPN é caracterizada por características pré-natais e neonatais, conforme ilustrado em um estudo de 385 bebês com HPPN (média de GA 39 semanas) atendidos em centros participantes do Instituto Nacional de Saúde Infantil e Desenvolvimento Humano (NICHD) Rede de Pesquisa Neonatal<sup>1,6</sup>.

Os achados pré-natais associados à HPPN são considerados sinais de asfixia intra-uterina e perinatal. Isso inclui anormalidades da frequência cardíaca fetal (isto é, bradicardia e taquicardia) e líquido amniótico manchado de mecônio<sup>1,6</sup>. A exposição in utero de inibidores seletivos da recaptação da serotonina (SSRIs) durante a segunda metade da gravidez também foi associada a um risco seis vezes maior de HPPN em comparação com bebês não expostos. Embora a HPPN seja rara em bebês prematuros de MBPN, a ruptura prematura prolongada das membranas (PPROM) parece ser uma característica comum. Em um estudo prospectivo de 765 bebês prematuros (IG ≤ 32 semanas), PPROM foi observado em todos os 17 pacientes com evidência ecocardiográfica de hipertensão pulmonar (HP)<sup>7</sup>.

A maioria dos neonatos com HPPN apresenta-se nas primeiras 24 horas de vida com sinais de dificuldade respiratória (por exemplo, taquipnéia, retrações e grunhidos) e cianose. No estudo do NICHD, mais da metade dos bebês teve baixos escores de apgar e quase todos os pacientes receberam intervenções na sala de parto, incluindo oxigenoterapia, ventilação com bolsa e máscara e intubação endotraqueal<sup>1,7</sup>. O exame físico é caracterizado por cianose e sinais de dificuldade respiratória. Além disso, pode haver manchas de mecônio na pele e nas unhas, o que pode ser um indicativo de estresse intrauterino. O exame cardíaco de bebês com HPPN pode ser notável por um impulso precordial proeminente e um segundo som cardíaco estreitamente dividido e acentuado. Um sopro sistólico forte consistente com insuficiência tricúspide às vezes é ouvido na borda esternal esquerda inferior. A maioria dos bebês também tem outros diagnósticos respiratórios associados à HPPN.

A maioria dos pacientes será submetida a testes iniciais que incluem triagem de oximetria de pulso, coleta de gasometria arterial e radiografia de tórax. No entanto, o diagnóstico geralmente é feito por ecocardiografia. A avaliação da oximetria de pulso geralmente demonstra uma diferença maior que 10% entre a saturação de oxigênio pré e pós-ductal (polegar direito e dedão do pé). Esse diferencial se deve ao shunt da direita para a esquerda através do canal arterial patente (PCA). No entanto, é importante reconhecer que a ausência de gradiente pré e pós-ductal na oxigenação não exclui o diagnóstico de HPPN, uma

vez que o shunt da direita para a esquerda pode ocorrer predominantemente através do forame oval em vez do PCA.

Uma amostra de gasometria arterial tipicamente mostrará pressão arterial parcial de oxigênio baixa ( $\text{PaO}_2$  abaixo de 100 mmHg em pacientes recebendo concentração inspirada de oxigênio de 100%), particularmente amostras pós-ductais. No entanto, em contraste com bebês com lesões cianóticas, muitos bebês com HPPN têm pelo menos uma medida de  $\text{PaO}_2 > 100$  mmHg no início do curso de sua doença. A pressão parcial arterial de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ) é normal em bebês sem doença pulmonar associada. O desvio de sangue da direita para a esquerda através do PDA também pode ser documentado em diferenças na  $\text{PaO}_2$  entre amostras obtidas da artéria radial direita (amostra pré-ductal) e da artéria umbilical (amostra pós-ductal). A radiografia de tórax geralmente é normal ou demonstra os achados de uma condição pulmonar associada (por exemplo, doença do parênquima, vazamento de ar ou HDC). O tamanho do coração normalmente é normal ou ligeiramente aumentado. O fluxo sanguíneo pulmonar pode parecer normal ou reduzido<sup>6,7</sup>.

O diagnóstico definitivo da HPPN é feito pela ecocardiografia. A ecocardiografia é um teste essencial em qualquer criança com cianose persistente que não tenha nenhuma explicação para doença pulmonar parenquimatosa, para excluir doença cardíaca estrutural e confirmar o diagnóstico de HPPN. Na HPPN, a ecocardiografia demonstra anatomia cardíaca estrutural normal com evidência de hipertensão pulmonar (HP) (por exemplo, septo ventricular achatado ou deslocado). Estudos Doppler mostram shunt da direita para a esquerda através do canal arterial patente e / ou forame oval. A medição Doppler de onda contínua da velocidade de um jato de regurgitação tricúspide (TR) (se houver) usando uma equação de Bernoulli modificada pode ser usada para estimar a pressão sistólica do ventrículo direito (VD). Na ausência de obstrução do fluxo de saída do VD, a pressão sistólica da artéria pulmonar pode ser calculada (diferença de pressão de pico =  $4 \times [\text{velocidade de TR de pico}]^2$ ), que está elevada em pacientes com HPPN<sup>8</sup>. Além disso, a ecocardiografia pode ser usada para avaliar função ventricular, que pode estar prejudicada.

A ecocardiografia também pode fornecer uma estimativa da gravidade da hipertensão pulmonar (HP). A estimativa da pressão do ventrículo direito (RVp), usando avaliações do jato de TR ou mudanças na posição septal, é comparada com a pressão arterial sistêmica (PA), e o grau de shunt atrial e / ou persistente do canal arterial é determinado. As estimativas de gravidade são as seguintes, a HPPN leve a moderada, RVp estimado está entre metade a três quartos da PA sistêmica, a HPPN moderada a grave, RVp estimado é maior que três quartos da PA sistêmica, mas menor que a PA sistêmica e a HPPN grave, RVp estimado maior que a

pressão arterial sistêmica. A evidência de disfunção do VD sugere HP grave e a evidência de disfunção biventricular pode representar um insulto global (por exemplo, depressão perinatal).

O diagnóstico diferencial de HPPN inclui doença cardíaca congênita cianótica (DCC), que é diferenciada da HPPN pela ecocardiografia. Doença pulmonar parenquimatosa isolada primária, como pneumonia neonatal, síndrome de aspiração de mecônio, taquipnéia transitória do recém-nascido (TTN) e síndrome do desconforto respiratório (RDS). Esses distúrbios são geralmente diferenciados da HPPN pelo cenário clínico e pela radiografia de tórax. No entanto, conforme observado acima, a maioria dos pacientes com HPPN também terá um distúrbio pulmonar associado. Nesses pacientes, a ecocardiografia confirma o diagnóstico de HPPN. A sepse é diferenciada pelo quadro clínico, hemoculturas positivas e ecocardiografia. No entanto, HPPN pode ocorrer como um componente da sepse em um recém-nascido. A displasia capilar alveolar com desalinhamento das veias pulmonares (ACD-MPV) é uma doença rara que pode ter uma apresentação semelhante à HPPN grave de hipóxia grave que é refratária ao tratamento de suporte geral. No entanto, bebês com ACD-MPV normalmente têm um período inicial de estabilidade e desenvolvem hipoxemia grave mais tarde do que HPPN após as primeiras horas ou dias de vida. Se houver suspeita de diagnóstico de ACD-MPV, avaliações adicionais, incluindo cateterismo e biópsia pulmonar, são necessárias para confirmar o diagnóstico<sup>6,8</sup>.

A gestão da PPHN em cuidados cardiorrespiratórios gerais de suporte. Em casos graves, ou naqueles que não respondem às medidas de suporte, outras intervenções incluem o uso de agentes vasodilatadores (por exemplo, óxido nítrico inalado [NOi]) que reduzem a relação entre a resistência vascular pulmonar e sistêmica (PVR / SVR), ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) que fornece oxigenação tecidual adequada até a queda da RVP. Tratamento específico para qualquer doença pulmonar parenquimatosa associada (por exemplo, antibioticoterapia para pneumonia ou surfactante para síndrome do desconforto respiratório neonatal [SDR]).

O índice de oxigenação (IO) é usado para avaliar a gravidade da hipoxemia na HPPN e para orientar o momento das intervenções, como administração de NOi ou suporte de ECMO. Na maioria dos casos, quando o IO é usado, o lactente está recebendo uma fração inspirada de oxigênio ( $FiO_2$ ) de 1 e sendo ventilado mecanicamente. Assim, o IO pode ser calculado facilmente a partir da pressão média das vias aéreas (PAM) exibida no ventilador e da pressão parcial arterial de oxigênio ( $PaO_2$ ). Um alto OI indica grave insuficiência respiratória hipoxêmica. Um recém-nascido a termo ou pré-termo tardio com  $OI \geq 25$  deve receber atendimento em um centro onde a ventilação oscilatória de alta frequência (VOAF), NOi e ECMO estão prontamente disponíveis, além de cuidados gerais de suporte<sup>9</sup>.

Em pacientes com  $OI < 25$ , os cuidados gerais de suporte são normalmente adequados e nenhuma intervenção invasiva adicional é geralmente necessária. A abordagem geral dos cuidados é semelhante para todos os bebês e começa com a identificação dos fatores de risco e a antecipação de doenças potenciais. Bebês deprimidos ao nascer devem ser reanimados imediatamente e monitorados de perto para garantir oxigenação e ventilação adequadas. Como a sepse pode estar associada à HPPN, hemoculturas devem ser obtidas e a terapia antimicrobiana empírica deve ser iniciada. Todos os recém-nascidos de aparência doente devem ser cuidados em um ambiente térmico neutro para minimizar o consumo de oxigênio.

As medidas cardiorrespiratórias gerais podem reverter ou prevenir um maior aumento na vasoconstrição pulmonar e incluem o oxigênio suplementar, a ventilação mecânica, a fluidoterapia e agentes inotrópicos para suporte circulatório e a correção de acidose. O oxigênio é um vasodilatador pulmonar e deve ser administrado inicialmente na concentração de 100% em crianças com HPPN na tentativa de reverter a vasoconstrição pulmonar. O modo inicial de administração de oxigênio (cânula nasal ou CPAP) depende da condição pulmonar subjacente da criança e do grau de dificuldade respiratória. A maioria dos bebês com HPPN moderada a grave requer intubação e ventilação mecânica. Porém, como a administração de altas concentrações de oxigênio, mesmo por um curto período de tempo, pode causar lesão pulmonar e não há vantagem em manter uma  $PaO_2$  elevada, a concentração de oxigênio deve ser ajustada para manter a meta de saturação pré-ductal de oxigênio de 90 a 95%. Embora incomum na HPPN, a hiperoxemia persistente deve ser evitada<sup>8,9</sup>.

Se a saturação de oxigênio não pode ser mantida acima de 90%, outras intervenções para preservar a oxigenação tecidual adequada incluem a manutenção de uma concentração de hemoglobina entre 15 e 16 g/dL e otimização da função circulatória. Se essas medidas não resultarem em oxigenação adequada (avaliada pelo cálculo do índice de oxigenação), medidas mais direcionadas / invasivas (por exemplo,  $NO_i$  ou ECMO) são necessárias. Como a hipercapnia e a acidose aumentam a RVP, inicialmente tentamos estabelecer e manter a ventilação normal (pressão parcial arterial de dióxido de carbono [ $PaCO_2$ ] 40 a 45 mmHg). À medida que a oxigenação e o estado ventilatório do bebê se tornam mais estáveis, mantemos a  $PaCO_2$  na faixa de 40 a 50 mmHg para minimizar a lesão pulmonar associada a altos volumes correntes.

A estratégia de suporte ventilatório depende da presença ou ausência de doença do parênquima pulmonar e da resposta do bebê ao tratamento. Em bebês sem doença pulmonar associada, a hipoxemia é causada por shunt da direita para a esquerda, e não por desequilíbrio ventilação-perfusão. Como resultado, a hipoxemia pode não responder às manobras

convencionais de ventilação. Nessa circunstância, as estratégias que elevam a PAM podem, na verdade, impedir o débito cardíaco e aumentar a RVP. Assim, minimizamos a PAM usando baixas pressões inspiratórias e tempos inspiratórios curtos ou ventilação direcionada a volume. No entanto, é essencial manter o recrutamento pulmonar adequado com níveis modestos de pressão expiratória final positiva (PEEP)<sup>6,9</sup>.

Quando a HPPN está associada a doença pulmonar, a atelectasia e a má distribuição de ventilação resultante podem exacerbar a RVP elevada. A ventilação assistida com PEEP é usada para recrutar segmentos atelectásicos, manter o volume pulmonar em repouso adequado e garantir oxigenação e ventilação adequadas. Quando a doença pulmonar é grave ou as pressões de pico do ventilador atingem 28 a 30 cmH<sub>2</sub>. Em um ensaio randomizado de VOAF e NOi em pacientes com HPPN grave, a terapia combinada com VOAF e NOi foi mais eficaz do que o tratamento com VOAF ou NOi apenas, com uma taxa menor de morte ou tratamento com ECMO. Os bebês com HPPN podem respirar fora de sincronia com o ventilador, o que pode piorar a hipoxemia. Um modo de ventilador acionado pelo paciente pode melhorar a sincronia. Se a assincronia persistir, adiciona-se um analgésico opioide.

A dor e a agitação causam a liberação de catecolaminas, resultando em aumento da RVP e aumento do shunt da direita para a esquerda. Além disso, a agitação pode resultar em assincronia ventilatória, o que pode piorar a hipoxemia. Em pacientes com agitação e assincronia que persistem no modo ventilatório acionado pelo paciente, adicionamos um analgésico opioide. As opções terapêuticas incluem sulfato de morfina intravenosa (IV) (dose de ataque de 100 a 150 mcg / kg em uma hora seguida por uma infusão contínua de 10 a 20 mcg / kg por hora) ou fentanil (1 a 5 mcg / kg por hora). Se a respiração dessincronizada e a hipoxemia grave persistirem e uma causa específica não puder ser identificada (por exemplo, obstrução das vias aéreas ou vazamento de ar), podemos usar o bloqueio neuromuscular.

Em pacientes com HPPN, o shunt da direita para a esquerda aumenta à medida que o débito cardíaco e a pressão arterial sistêmica (PA) diminuem. Assim, manter o débito cardíaco e a PA sistêmica ideais é importante para reduzir o shunt da direita para a esquerda e manter a oxigenação tecidual adequada. As metas de PA sistêmica são definidas nos limites superiores do normal (PA média de 45 a 55 mmHg; PA sistólica de 50 a 70 mmHg) porque a pressão arterial pulmonar em pacientes com HPPN está nos níveis sistêmicos normais ou próximos. Isso é realizado pelo volume vascular adequado deve ser mantido com fluidos IV. A transfusão de concentrado de hemácias geralmente é necessária para repor o sangue perdido na amostragem e para otimizar o fornecimento de oxigênio aos tecidos, especialmente em pacientes com oxigenação marginal. Em geral, mantemos a concentração de hemoglobina acima de 15 g

(hematócrito acima de 40 a 45%). O suporte vasopressor geralmente é necessário em pacientes com HPPN. A dopamina tem sido o medicamento mais comumente usado em neonatos que requerem suporte inotrópico farmacológico. Existem poucas evidências comparando os efeitos da dopamina com outros agentes inotrópicos alternativos na HPPN. A dobutamina pode melhorar o débito cardíaco se houver disfunção ventricular, mas não aumenta de maneira confiável a PA em neonatos. Epinefrina pode aumentar a PA sistêmica e a saída do ventrículo esquerdo (VE), mas o aumento da pós-carga do VE devido ao aumento da RVP pode exacerbar a pós-carga do ventrículo direito (VD). Se a ecocardiografia demonstrar disfunção VD ou VE, a milrinona IV em conjunto com o NOi pode facilitar a redução da RVP enquanto melhora o desempenho miocárdico e o fluxo sanguíneo para frente<sup>10</sup>. No entanto, faltam evidências de segurança ou eficácia da milrinona em neonatos com HPPN e não está claro se esse agente deve ser usado no tratamento da HPPN. É importante ressaltar que a hipotensão é uma contra-indicação de uso.

A acidose aumenta a RVP e devem ser feitas tentativas para manter os valores da pressão parcial de dióxido de carbono (PCO<sub>2</sub>) entre 40 e 50 mmHg e melhorar a acidose metabólica por meio da correção cuidadosa de um déficit de base grave, se houver. O acetato de sódio pode ser adicionado aos fluidos IV infundidos em uma dose de 2 a 3 mEq / kg por dia. A infusão rápida de bicarbonato de sódio em caso de ventilação prejudicada pode piorar a acidose intracelular e não é recomendada. A evidência do benefício da terapia com álcalis na doença respiratória neonatal permanece inexistente. A hiperventilação e / ou administração IV de altas doses de terapia alcalina (por exemplo, bicarbonato de sódio) para manter a alcalose controlada não é recomendada, pois a alcalose persistente pode estar associada com fluxo sanguíneo cerebral reduzido e liberação prejudicada de oxigênio da hemoglobina.

A terapia com surfactante não parece ser eficaz quando a HPPN é o diagnóstico principal. No entanto, deve ser considerado em pacientes com doença pulmonar parenquimatosa associada, nos quais há suspeita de deficiência de surfactante (por exemplo, RDS neonatal) ou prejuízo (síndrome de aspiração de mecônio [SAM]). Para crianças com doença grave, a adição de surfactante ao óxido nítrico inalado pode ser benéfica, especialmente em pacientes com doença pulmonar parenquimatosa. Em casos graves, os cuidados gerais de suporte são frequentemente insuficientes para manter a oxigenação adequada. Os bebês com OI maior que 25, apesar do uso de VOAF, são candidatos à terapia com NOi ou outros agentes vasodilatadores que diminuem a RVP. Os pacientes que não respondem a esses agentes podem precisar de ECMO.

O NO endógeno regula o tônus vascular, causando relaxamento do músculo liso vascular. O NOi exógeno é um vasodilatador pulmonar seletivo que atua diminuindo a pressão da artéria pulmonar e a relação entre a pressão arterial pulmonar e sistêmica. A oxigenação melhora à medida que os vasos são dilatados em partes bem ventiladas do pulmão, redistribuindo assim o fluxo sanguíneo das regiões com ventilação diminuída e reduzindo o shunt intrapulmonar. Na circulação, o NO se combina com a hemoglobina e é rapidamente convertido em metemoglobina e nitrato. Como resultado, há pouco efeito na RVS e na pressão arterial sistêmica<sup>10</sup>.

A toxicidade potencial de iNO inclui metemoglobinemia secundária a concentrações excessivas de iNO ou metabolismo prejudicado, lesão pulmonar relacionada a níveis elevados de dióxido de nitrogênio durante a administração e contaminação do ar ambiente. No entanto, o NOi parece ser seguro quando administrado na faixa de dosagem terapêutica estabelecida para HPPN e com monitoramento apropriado. O tempo de sangramento é prolongado em recém-nascidos tratados com NOi por causa da inibição da função plaquetária, embora sangramento clinicamente significativo não tenha sido observado em bebês nascidos a termo ou prematuros tardios<sup>11</sup>.

Em aproximadamente 40% dos bebês com HPPN grave permanecem hipoxêmicos com suporte ventilatório máximo, apesar da administração de NOi. Nesses pacientes que não respondem ao NOi, a terapia com ECMO deve ser considerada. O objetivo desse tratamento é manter o fornecimento adequado de oxigênio aos tecidos e evitar lesão pulmonar irreversível pela ventilação mecânica, enquanto a RVP diminui e a hipertensão pulmonar remite. Os critérios para instituição de ECMO incluem uma OI elevada que é consistentemente  $\geq 40$ . No entanto, como os MAPs são maiores na VOAF do que na ventilação convencional, alguns médicos esperam até que a OI seja  $\geq 60$  quando a VOAF é usada. A maioria dos pacientes com HPPN é retirada da ECMO em sete dias<sup>12</sup>. No entanto, ocasionalmente, duas ou mais semanas podem ser necessárias para a remodelação adequada da circulação pulmonar em casos graves. Os pacientes que não apresentam melhora podem ter uma condição irreversível, como displasia capilar alveolar (DAC) ou hipoplasia pulmonar grave. Em uma grande série de uma única instituição de 2000 a 2010, a taxa de sobrevivência após suporte de ECMO foi de 81%<sup>12</sup>.

Todos os sobreviventes da HPPN estão em risco de mortalidade e morbidade pós-alta. Como resultado, tanto os profissionais de saúde primários quanto os pais precisam estar cientes da vulnerabilidade crescente desse grupo de pacientes. Esses pacientes podem exigir consultas de cuidados primários mais frequentes do que as programadas de rotina. Todos os bebês com HPPN grave que foram tratados com óxido nítrico inalado (NOi) ou oxigenação por

membrana extracorpórea (ECMO) devem ter acompanhamento do neurodesenvolvimento. A avaliação deve ser realizada durante a infância, em intervalos de 6 a 12 meses, e mais se houver anormalidades. A audição deve ser testada antes da alta hospitalar e aos 18 a 24 meses de idade corrigida.

#### 4 DISCUSSÃO

Na coorte NICHD mencionada anteriormente, os seguintes distúrbios respiratórios primários e suas frequências relativas foram observados<sup>1,12</sup>, tais como a síndrome de aspiração de mecônio (MAS, 41%), a pneumonia (14%), a síndrome da dificuldade respiratória (RDS, 13%), a pneumonia e / ou RDS, quando não puderam ser distinguidas (14%), a hérnia diafragmática congênita (CDH, 10%), a hipoplasia pulmonar (4%) e idiopática (nenhuma outra condição respiratória observada, 17%). No estudo de base populacional da Califórnia, a infecção foi a causa mais comum de HPPN.

O óxido nítrico inalado (NOi) melhora a oxigenação e reduz a necessidade de ECMO em bebês nascidos a termo e prematuros tardios com HPPN grave (definida como um OI  $\geq 25$ ), conforme ilustrado pelos ensaios clínicos a seguir. Em um ensaio da Rede de Pesquisa Neonatal do NICHD com 235 bebês com idade gestacional (GA)  $\geq 34$  semanas que apresentavam insuficiência respiratória hipóxica grave (OI  $\geq 25$ ) e não tinham hérnia diafragmática congênita (CDH), bebês aleatoriamente designados para NOi (dose inicial 20 ppm) tiveram uma redução no endpoint primário composto de morte em 120 dias ou necessidade de terapia com ECMO em comparação com controles que receberam 100% de oxigênio (46 versus 64%; risco relativo [RR] 0,72, IC 95% 0,57-0,91). Essa diferença foi inteiramente devido à diminuição da necessidade de ECMO (39 versus 54%), pois não houve diferença na mortalidade entre os grupos.

Em outro estudo com 248 neonatos (IG  $> 34$  semanas) com insuficiência respiratória grave (OI  $> 25$ ), o uso de ECMO foi menor em pacientes que receberam NOi em comparação com os controles (38 versus 64%). A taxa de mortalidade em 30 dias foi semelhante para ambos os grupos, as evidências adicionais do benefício do NOi foi fornecida por uma revisão sistemática da literatura que mostrou o efeito benéfico da terapia com NOi em comparação com o placebo em bebês de curto e termo com insuficiência respiratória. Uma limitação desta revisão em relação à sua aplicação à HPPN é que incluiu todos os ensaios para bebês com insuficiência respiratória, e as evidências ecocardiográficas de HPPN nem sempre estavam disponíveis. No entanto, os autores concluíram que os seguintes resultados não foram afetados pelo fato de haver ou não evidências ecocardiográficas claras de HPPN. Houve uma redução no resultado

combinado de morte ou necessidade de ECMO. No entanto, essa redução foi devido a uma redução no uso de ECMO e não houve diferença na mortalidade entre os dois grupos. A oxigenação melhorou em 50% dos bebês que receberam NOi. O OI diminuiu em um valor médio ponderado de 15,1 dentro de 30 a 60 minutos após o início da terapia com NOi, e também houve um aumento médio na pressão parcial de oxigênio arterial ( $\text{PaO}_2$ ) de 53 mmHg. A terapia com NOi não pareceu ser benéfica em pacientes com CDH. No entanto, o NOi pode não ser eficaz em pacientes com HPPN mais branda. Em um ensaio randomizado, o início precoce de NOi em bebês com comprometimento respiratório leve a moderado com OI entre 15 e 25 em comparação com o início de rotina em  $\text{OI} > 25$  não reduziu a incidência de mortalidade ou a necessidade de terapia com ECMO. Também não afetou os resultados de neurodesenvolvimento e audição de bebês sobreviventes avaliados entre 18 e 24 meses de idade<sup>13</sup>. Como resultado, o NOi não é recomendado para bebês com dificuldade respiratória moderada e deve ser reservado para bebês com insuficiência respiratória grave com  $\text{OI} > 25$ .

O óxido nítrico inalado (NOi) não parece ser um benefício a longo prazo em bebês com CDH e seu uso em neonatos com CDH. O uso rotineiro de NOi para insuficiência respiratória em bebês prematuros  $< 34$  semanas de gestação não é recomendado<sup>14</sup>. A insuficiência respiratória na maioria dessas crianças é resultado de doença pulmonar primária com incompatibilidade ventilação / perfusão devido à deficiência de surfactante. No entanto, como a hipertensão pulmonar ocorre em uma pequena proporção de bebês com muito baixo peso ao nascer (MBP) ( $\text{PN} < 1500$  g), acredita-se que selecione bebês MBP com insuficiência respiratória hipóxica ( $\text{OI} > 25$ ) com evidência ecocardiográfica de HPPN, que não respondem à terapia com surfactante e cuidados respiratórios convencionais, podem se beneficiar da terapia com NOi<sup>7,14</sup>. O NOi não foi considerado benéfico em um grande estudo de caso-controle retrospectivo de bebês prematuros ventilados mecanicamente, nascidos com 22 a 29 semanas de gestação<sup>14</sup>. Neste estudo que combinou bebês com base no escore de propensão para pacientes que não receberam NOi, não houve diferença na mortalidade. Uma subanálise de pacientes com HPPN não mostrou efeito do NOi na mortalidade. Digno de nota, a exposição ao NOi foi associada a maior mortalidade para pacientes com RDS sozinho. Como resultado, até que haja mais informações que identifiquem um subconjunto de bebês prematuros para os quais o NOi é benéfico, o NOi não é recomendado para bebês prematuros, pois continua sendo uma intervenção não comprovada e cara.

Estudos demonstraram que é eficaz a proposta de iniciar a terapia com NOi em bebês nascidos a termo ou prematuros tardios ( $\text{IG} \geq 34$  semanas) com insuficiência respiratória hipoxêmica grave, definida como  $\text{OI} \geq 25$  com suporte respiratório máximo usando ventilação

mecânica convencional ou VOAF. Antes de iniciar o tratamento, realiza-se ecocardiografia para confirmar o diagnóstico de HPPN e excluir doença cardíaca congênita (DCC). Recomenda-se uma dose inicial de NOi de 20 ppm, não é recomendado doses acima deste nível, porque as doses mais elevadas não foram acompanhadas por uma melhor resposta, mas têm sido associados com os níveis de dióxido de metemoglobina e azoto elevados. Em bebês que respondem, uma melhora de aproximadamente 20% nos níveis de PaO<sub>2</sub> ou saturação arterial de oxigênio (SaO<sub>2</sub>) ocorre normalmente em 15 a 20 minutos. A concentração de NOi diminui lentamente à medida que a oxigenação melhora. Em geral, inicialmente desmamamos a concentração de oxigênio suplementar, mantendo a SaO<sub>2</sub> maior que 90%, quando a concentração de oxigênio suplementar é igual ou inferior a 60%, começamos a diminuir a concentração de NOi. Os pacientes que respondem ao NOi normalmente requerem tratamento por três a quatro dias, embora alguns exijam cursos mais longos.

As recomendações publicadas pela American Academy of Pediatrics (AAP) para o uso de NOi em bebês com insuficiência respiratória hipoxêmica grave<sup>9,14</sup> é o cuidado de pacientes em centros com pessoal experiente em vários modos de suporte respiratório, terapias de resgate e uso de iNO, a disponibilidade de ECMO no centro, ou um mecanismo estabelecido para transferência oportuna de bebês para um centro de ECMO, a realização de um ecocardiograma para excluir o diagnóstico de DCC, o uso do iNO de acordo com as orientações de indicação, dosagem, administração e monitoramento no rótulo do produto. Embora alguns centros medam os níveis de metemoglobina, rotineiramente não medimos metemoglobina, pois o risco de toxicidade é baixo quando usamos uma concentração máxima de NOi de 20 ppm.

Embora o NOi e a ECMO tenham melhorado o desfecho para muitos bebês com HPPN, ainda existem aqueles que não respondem a essas intervenções. Além disso, essas modalidades são caras e indisponíveis em muitas regiões do mundo. O sildenafil, um inibidor da fosfodiesterase tipo 5, é um agente que demonstrou reduzir seletivamente a resistência vascular pulmonar em modelos animais e humanos adultos. Também foi relatado o sucesso no tratamento de bebês com HPPN.

Em uma revisão sistemática, a metanálise de três estudos que incluiu 77 pacientes mostrou que a terapia com sildenafil enteral em comparação com o placebo foi associada a uma redução na mortalidade (RR 0,20, IC 95% 0,07-0,57) e melhores níveis de oxigênio. Esses três estudos foram realizados em ambientes com recursos limitados, nos quais o NOi e a ventilação de alta frequência não estavam disponíveis. Um ensaio aberto de escalonamento de dose de uma infusão IV contínua de sildenafil foi conduzido em 36 neonatos entre 48 horas e 7 dias de idade com HPPN e uma OI > 15<sup>15</sup>. Em pacientes que receberam doses mais altas de sildenafil,

o IO melhorou de 28,7 para 19,3 após quatro horas de infusão contínua. Houve um óbito (que não foi considerado relacionado ao sildenafil) e um paciente necessitou de ECMO. Seis de sete crianças que receberam sildenafil antes do tratamento com NOi sobreviveram à alta sem necessidade de NOi ou ECMO. Seis eventos adversos relacionados ao tratamento foram relatados em cinco pacientes, incluindo cinco episódios hipotensivos (três dos quais exigiram a descontinuação da terapia) e o desenvolvimento de persistência do canal arterial com shunt da esquerda para a direita em um paciente.

Em 2012, a Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos emitiu um alerta de que o sildenafil não deve ser prescrito para crianças com hipertensão arterial pulmonar (HAP) devido a relatos de mortalidade associada à administração de altas doses de sildenafil em crianças entre 1 e 17 anos de idade, e que baixas doses desta droga não foram eficazes em melhorar a capacidade de exercício dessas crianças. No entanto, as diretrizes da American Heart Association / American Thoracic Society (AHA / ATS) concluíram que o sildenafil pode ser uma terapia adjuvante razoável para bebês com HPPN refratários ao NOi. Como os dados relativos à eficácia e segurança são insuficientes, não recomendamos o sildenafil enteral como terapia inicial se o NOi estiver disponível. Pode ser considerado em um ambiente com recursos limitados.

Os seguintes agentes foram usados no tratamento da HPPN, mas não são recomendados para uso rotineiro devido à falta de dados sobre eficácia e segurança. A prostaciclina inalada ou IV é uma intervenção potencial em pacientes que falham na terapia com NO, mas não é mais comumente usada com exceção de bebês que não respondem ao NOi. Os poucos dados disponíveis sobre bosentan, um antagonista do receptor da endotelina-1, são conflitantes quanto à eficácia. Um único ensaio de 47 neonatos com HPPN em um ambiente onde iNO e ECMO não estão disponíveis mostrou bosentan (1 mg/kg administrado por sonda orogástrica duas vezes ao dia) foi mais eficaz do que o placebo na melhora de OI e saturação de oxigênio e na diminuição do tempo de ventilação mecânica. Em contraste, um pequeno ensaio com 21 bebês com HPPN não relatou melhora na oxigenação ou outros resultados no grupo tratado com bosentana enteral em comparação com aqueles que receberam placebo<sup>16</sup>. Este ensaio foi encerrado mais cedo devido ao recrutamento lento. No entanto, o pequeno número de indivíduos e as diferenças significativas no desenho do estudo entre os dois relatórios tornam difícil determinar se existe ou não um papel para o bosentan, particularmente em centros nos quais NOi e ECMO não estão disponíveis.

Não há ensaios clínicos publicados usando milrinona, um inibidor seletivo da isoenzima de fosfodiesterase de adenosina cíclica tipo III (cAMP) em músculos cardíacos e vasculares

com efeitos inotrópicos e vasodilatadores positivos, no tratamento de HPPN. Duas pequenas séries de casos de um único centro terciário sugerem que a milrinona melhorou a oxigenação sem comprometer a pressão arterial sistêmica. Como resultado, a eficácia e segurança da milrinona no tratamento da HPPN não são conhecidas. Não recomendamos o uso rotineiro de milrinona para bebês com HPPN.

A taxa de mortalidade estimada em países desenvolvidos está entre 7 e 10%<sup>17</sup>. Em um relatório baseado em um conjunto de dados estadual de registros de 2005 a 2012, a mortalidade por alta durante a hospitalização do nascimento foi de 6,5% e a mortalidade pós-alta de um ano foi de 0,7%<sup>17</sup>. Houve uma taxa de readmissão de 28,6% ao hospital no primeiro ano de vida para sobreviventes com HPPN em comparação com 9,8% de bebês sem HPPN. Aproximadamente um terço das readmissões foram devido a doenças respiratórias. A análise ajustada (idade gestacional, sexo, peso ao nascer e etnia) mostrou que os sobreviventes em comparação com os controles sem HPPN eram mais propensos a morrer após a alta ou serem readmitidos no hospital no primeiro ano de vida (risco relativo ajustado [aRR] 3,5, 95 % 3,3-3,7). Em uma análise de subgrupo, bebês com HPPN leve (sem evidência de ventilação com pressão positiva) também eram mais propensos do que aqueles sem HPPN a morrer ou ser readmitidos no primeiro ano de vida (aRR 2,2, IC 95% 2,0-2,5). Digno de nota, bebês com anomalias pulmonares congênitas (por exemplo, hérnia diafragmática) que apresentam maior risco de mortalidade e morbidade foram incluídos nesta análise. Como resultado, o risco de mortalidade e readmissão pode ser menor em bebês nascidos a termo sem anomalias pulmonares congênitas. No entanto, esses dados ressaltam a necessidade de acompanhamento rigoroso para todos os sobreviventes, mesmo aqueles com doença leve, e esforços de pesquisa em andamento para identificar medidas que irão prevenir HPPN.

Os sobreviventes de HPPN grave ou tratamento de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) apresentam risco aumentado de atraso no desenvolvimento, deficiência motora, deficiência auditiva e problemas crônicos de saúde em comparação com indivíduos sem HPPN<sup>18</sup>. O óxido nítrico inalado (NOi) não parece aumentar o risco de resultados adversos, incluindo risco de comprometimento do neurodesenvolvimento ou função pulmonar<sup>18</sup>. Esses dados chamam a atenção para a necessidade de acompanhamento contínuo, principalmente no primeiro ano de vida, devido ao aumento do risco de mortalidade e morbidade mesmo em pacientes com doença leve.

## 5 CONCLUSÃO

O presente estudo conclui que a hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido ocorre quando a resistência vascular pulmonar permanece elevada após o nascimento, resultando em desvio de sangue da direita para a esquerda através das vias circulatórias fetais que leva à hipoxemia, que em alguns casos pode ser grave e não responde ao suporte respiratório convencional. A HPPN ocorre principalmente em bebês nascidos a termo ou prematuros tardios. É causada por anormalidades da vasculatura pulmonar que incluem subdesenvolvimento, desenvolvimento inadequado e má adaptação.

Os bebês com HPPN geralmente apresentam cianose e dificuldade respiratória, a HPPN está associada a fatores de risco pré-natal e uma variedade de distúrbios respiratórios primários, como síndrome de aspiração de mecônio, pneumonia, síndrome do desconforto respiratório, hérnia diafragmática congênita e hipoplasia pulmonar. O teste inicial inclui avaliação da oximetria de pulso, que pode demonstrar uma diferença significativa (> 10%) entre a saturação de oxigênio pré e pós-ductal, radiografia de tórax, que normalmente é normal em pacientes sem outra condição pulmonar, e um ecocardiograma.

O diagnóstico de HPPN deve ser considerado em qualquer recém-nascido, especialmente bebês a termo, com cianose grave, e é confirmado por ecocardiografia. Na HPPN, o ecocardiograma demonstra anatomia cardíaca estrutural normal e evidência de hipertensão pulmonar (isto é, septo ventricular achatado ou deslocado, ou evidência de pressão arterial pulmonar elevada). O diagnóstico diferencial de HPPN inclui doença cardíaca congênita cianótica, distúrbios pulmonares primários e sepse. O manejo da HPPN consiste em cuidados cardiorrespiratórios gerais de suporte, terapia direcionada às condições pulmonares associadas e, em pacientes com HPPN grave, agentes vasodilatadores pulmonares, como óxido nítrico inalado, e oxigenação por membrana extracorpórea.

Estudos demonstraram que a abordagem mais eficaz para tratar bebês com HPPN inclui o uso do oxigênio, o oxigênio é um vasodilatador pulmonar, recomenda-se que o oxigênio suplementar seja administrado inicialmente em uma concentração de 100% para bebês com HPPN em uma tentativa de reverter a vasoconstrição pulmonar. A PaO<sub>2</sub> deve ser mantida posteriormente na faixa de 50 a 90 mmHg (saturação pré-ductal de oxigênio de 90 a 95%) para minimizar a toxicidade pulmonar. O índice de oxigenação é usado para avaliar a gravidade da hipoxemia na HPPN e é usado para determinar se intervenções adicionais. A ventilação mecânica para manter inicialmente a PaCO<sub>2</sub> entre 40 e 50 mmHg, pois a hipercarbia e a acidose aumentam a RVP. A manutenção de uma pressão arterial sistêmica adequada com o fornecimento de volume vascular suficiente e o uso de agentes inotrópicos.

Em bebês nascidos a termo e prematuros com idade gestacional superior a 34 semanas e que apresentam HPPN grave, definida como OI  $\geq 25$ , recomenda-se que o NOi seja administrado na dose de 20 ppm. Como os dados sobre eficácia e segurança são insuficientes, não recomendamos o sildenafil enteral como terapia inicial se NOi estiver disponível. Em pacientes com OI  $\geq 40$ , apesar do uso de NOi e suporte ventilatório alto, recomenda-se ECMO. Recomenda-se que sejam obtidas hemoculturas e iniciada a terapia antimicrobiana empírica. Os sobreviventes de HPPN grave ou tratamento com ECMO apresentam risco aumentado de atraso no desenvolvimento, deficiência motora e déficits auditivos; e requerem acompanhamento médico e do neurodesenvolvimento.

## REFERÊNCIAS

- [1] Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics* 2000; 105:14.
- [2] Mandell E, Kinsella JP, Abman SH. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Pulmonol* 2021; 56:661.
- [3] Abman SH. Impaired vascular endothelial growth factor signaling in the pathogenesis of neonatal pulmonary vascular disease. *Adv Exp Med Biol* 2010; 661:323.
- [4] Murphy JD, Rabinovitch M, Goldstein JD, Reid LM. The structural basis of persistent pulmonary hypertension of the newborn infant. *J Pediatr* 1981; 98:962.
- [5] Pearson DL, Dawling S, Walsh WF, et al. Neonatal pulmonary hypertension--urea-cycle intermediates, nitric oxide production, and carbamoyl-phosphate synthetase function. *N Engl J Med* 2001; 344:1832.
- [6] Curtis J, Kim G, Wehr NB, Levine RL. Group B streptococcal phospholipid causes pulmonary hypertension. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:5087.
- [7] Aikio O, Metsola J, Vuolteenaho R, et al. Transient defect in nitric oxide generation after rupture of fetal membranes and responsiveness to inhaled nitric oxide in very preterm infants with hypoxic respiratory failure. *J Pediatr* 2012; 161:397.
- [8] Dhillon R. The management of neonatal pulmonary hypertension. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97:F223.
- [9] American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Use of inhaled nitric oxide. *Pediatrics* 2000; 106:344.
- [10] Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* 2015; 132:2037.
- [11] George TN, Johnson KJ, Bates JN, Segar JL. The effect of inhaled nitric oxide therapy on bleeding time and platelet aggregation in neonates. *J Pediatr* 1998; 132:731.
- [12] Lazar DA, Cass DL, Olutoye OO, et al. The use of ECMO for persistent pulmonary hypertension of the newborn: a decade of experience. *J Surg Res* 2012; 177:263.
- [13] Kon,duri GG, Vohr B, Robertson C, et al. Early inhaled nitric oxide therapy for term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure: neurodevelopmental follow-up. *J Pediatr* 2007; 150:235.
- [14] Carey WA, Weaver AL, Mara KC, Clark RH. Inhaled Nitric Oxide in Extremely Premature Neonates With Respiratory Distress Syndrome. *Pediatrics* 2018; 141.
- [15] Steinhorn RH, Kinsella JP, Pierce C, et al. Intravenous sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 2009; 155:841.
- [16] Steinhorn RH, Fineman J, Kusic-Pajic A, et al. Bosentan as Adjunctive Therapy for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Results of the Randomized Multicenter Placebo-Controlled Exploratory Trial. *J Pediatr* 2016; 177:90.

[17] Steurer MA, Baer RJ, Oltman S, et al. Morbidity of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in the First Year of Life. *J Pediatr* 2019; 213:58.

[18] Inhaled nitric oxide in term and near-term infants: neurodevelopmental follow-up of the neonatal inhaled nitric oxide study group (NINOS). *J Pediatr* 2000; 136:611.