

	Consenso Clínico HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO RECÉM-NASCIDO	1 Código ----- Pág. / 27
--	--	--

1. Título **HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO RECÉM-NASCIDO**

2. Palavras chave: hipertensão pulmonar persistente, recém-nascido, fisiopatologia, tratamento vasodilatador pulmonar, óxido nítrico

3. Introdução e definição

A hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HTPPRN) é uma síndrome que cursa com insuficiência respiratória hipoxêmica e caracteriza-se por elevada resistência vascular pulmonar (RVP) e alterada vasoreatividade pulmonar, originando *shunt* extrapulmonar direito-esquerdo, através do *foramen ovale* e do canal arterial, se ainda patente (1). Ocorre, sobretudo, em recém-nascidos de termo, pós-termo e pré-termo tardios, com uma incidência de 1-2 por 1000 nados vivos (1-4). Pode, também, ocorrer em recém-nascidos pré-termo de extremo baixo peso (5-8). Esta síndrome associa-se a um grande número de condições clínicas e patologias cardiopulmonares, **tabela 1** (1-4,9-14), e resulta, habitualmente, de uma transição anômala da circulação pulmonar após o nascimento (4). Quando a etiologia não é conhecida, é frequente ser denominada de “HTPPRN idiopática” ou “persistência de circulação fetal” (1). No entanto, a designação “persistência de circulação fetal” tem sido abandonada, uma vez que a placenta não está presente após o nascimento.

A classificação internacional da Hipertensão Pulmonar foi revista no “5th World Symposium on Pulmonary Hypertension”, em Nice, 2013. A principal modificação na classificação foi separar a HTPPRN do grupo 1 (Hipertensão Arterial Pulmonar), uma vez que esta apresenta mais diferenças que semelhanças quando comparada com os outros subgrupos de Hipertensão Arterial. (15)

4. Modificações fisiológicas na transição fetal-neonatal

4.a. Modificações respiratórias e hemodinâmicas

No feto saudável as pressões arteriais pulmonar e sistêmica são quase iguais. A placenta é um leito vascular de baixa resistência/baixa pressão. Os vasos pulmonares estão contraídos e só recebem 5% a 10% do débito cardíaco, ou seja, a maior parte do débito faz um curto-circuito aos pulmões que não estão envolvidos nas trocas gasosas *in utero*. A baixa tensão arterial de oxigênio no feto facilita esta vasoconstrição pulmonar. (1,16,17)

Durante os primeiros minutos de vida pós-natal, a pressão na artéria pulmonar diminui rapidamente para 50% da pressão sistêmica e o fluxo de sangue pulmonar aumenta cerca de 10 vezes para conseguir perfundir o pulmão com o início da respiração. (1,16,17)

A queda na RVP é consequência da entrada de ar nos pulmões, abrindo o leito vascular capilar pulmonar, por um efeito mecânico de expansão do pulmão que estimula os receptores pulmonares de estiramento (diminui 4 vezes a RVP) e pelo fluxo de sangue oxigenado através da circulação pulmonar (diminui 15 vezes a RVP). A pressão na aurícula esquerda aumenta devido ao maior retorno venoso pulmonar e à medida que a pressão na aurícula direita cai por separação da placenta, o *foramen ovale* encerra. A clampagem do cordão umbilical provoca também um aumento da pressão arterial sistêmica. O canal arterial encerra habitualmente em 24 horas, mas pode ficar patente durante muitos dias em RN com HTP. (1,16,17)

4.b. Biologia vascular pulmonar ao nascimento

A regulação do tônus vascular pulmonar é um processo complexo e representa o balanço entre os mecanismos constritores, predominantes na vida fetal, e os mecanismos dilatadores, prevalentes após o nascimento.

Os mediadores chave envolvidos na vasodilatação que ocorre ao nascimento são a prostaciclina (prostaglandina) e o óxido nítrico (NO) libertados pelo endotélio vascular pulmonar. A oporem-se a estes estímulos dilatadores existem

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /



Consenso Clínico HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO RECÉM-NASCIDO

Código

Pág. / 27

2

vários vasoconstritores, nomeadamente, a endotelina, o tromboxano e produtos da via do citocromo P450. A circulação pulmonar responde também ao pH com vasodilatação na presença de alcalose e vasoconstrição na presença de acidose. (1,16,17)

O fluxo sanguíneo tem um efeito direto sobre a dilatação/constricção do vaso através do fenómeno de tensão de cisalhamento (*shear stress*). O NO é produzido em proporção a esta tensão. Assim, quanto maior o fluxo, mais intensa a tensão de cisalhamento na parede vascular e, conseqüentemente, a perfusão tecidual. (1,16,17)

O NO é sintetizado pelo endotélio vascular pulmonar a partir da L-arginina, em resposta a vários estímulos, incluindo o aumento da tensão de oxigénio, **ilustração 1**. A enzima sintase do NO (NOS) converte a L-arginina em L-citrulina libertando NO. O NO, difundindo-se nas células da musculatura lisa vascular pulmonar, estimula a enzima guanilato ciclase solúvel (sGC), que leva à conversão do nucleótido de trifosfato de guanosina (GTP) em monofosfato cíclico de guanosina (cGMP). O aumento intracelular do cGMP leva à diminuição do influxo de cálcio, com conseqüente relaxamento da célula da musculatura lisa, através do estímulo da quinase da proteína G. A enzima fosfodiesterase 5 (PD5) presente na vasculatura pulmonar degrada o cGMP controlando, assim, o grau de vasodilatação. A HTP está associada com o aumento da atividade da PD5 e a inibição desta enzima por fármacos como o sildenafil é uma possível intervenção farmacológica. (1,16,17)

O papel importante do NO na vasodilatação pulmonar que ocorre ao nascimento é, atualmente, questionado pela descoberta de que um inibidor endógeno da NOS, chamado ADMA (asymmetric dimethylarginine) tem valores muito mais elevados no feto e RN do que no adulto, associado ao fato de que a concentração de arginases, enzimas que competem com a NOS pela L-arginina está aumentada no período fetal e neonatal imediato. (1,16,17)

O sistema prostaglandina (PG) provoca vasodilatação através de uma via paralela e complementar ao NO, podendo potenciar a sua ação. As prostaglandinas são sintetizadas a partir do ácido araquidónico e, na célula da musculatura lisa vascular, ativam a enzima adenilato-ciclase que converte o trifosfato de adenosina (ATP) em monofosfato cíclico de adenosina (cAMP). O aumento intracelular desta enzima também resulta em relaxamento da musculatura lisa vascular pela diminuição do influxo de cálcio. A PGI₂ (prostaciclina) e a PGI₁ são as mais potentes. (1,16,17)

A enzima fosfodiesterase tipo 3 (PD3) degrada o c-AMP e controla o grau de vasodilatação. (1,16)

A diminuição da produção de vasoconstritores endógenos como a endotelina (ET-I) e o tromboxano podem contribuir para a diminuição da RVP ao nascimento. As endotelinas são uma família de péptídeos vasoconstritores derivados das células endoteliais. A ET-I liga-se primariamente ao recetor ETA e a vasoconstrição ocorre devido à libertação dos depósitos de cálcio intracelulares. Os níveis de ET-I circulantes nas crianças com HTP são marcadamente elevados, correlacionando-se com a gravidade da doença e o seu declínio com a resolução da HTP. O tromboxano A₂ pode ser responsável pelo espasmo arterial severo inicial, aumento da permeabilidade vascular e conteúdo de fluido no pulmão que ocorre na HTP associada à sépsis. (1,16,17)

Estão a ser identificadas várias outras substâncias envolvidas na transição da circulação fetal. Os radicais superóxidos, gerados pelo *stress* oxidativo desacoplam a NOS, aumentam a concentração de isoprostanos, competem e inibem a ação biológica do NO pela geração de peroxinitrito. Esta molécula tem para além de um efeito deletério sobre várias funções celulares também um efeito vasoconstritor. Estudos recentes demonstram que o fator de crescimento endotelial vascular (FCEV) liberta NO e provoca vasodilatação através do aumento da atividade do cGMP. A inibição farmacológica do FCEV induz HTP (importância na angiogénese vascular pulmonar?). Outra molécula importante é a rho-quinase. Quando ativada tem um efeito inibitório sobre as fosfatases das cadeias leves da miosina, impedindo o relaxamento da musculatura lisa vascular. A sua inibição diminui a gravidade da doença em modelos animais. (1,16,17)

O peptídeo natriurético auricular A (ANP), o peptídeo natriurético tipo B (BNP), e o peptídeo natriurético tipo C (CNP) têm efeito vasodilatador pulmonar por aumento do cGMP por estimulação da guanilato ciclase particulada (pGC) e pensa-se que poderão ter um papel na transição fetal-neonatal. (4)

5. Fisiopatologia

Sendo a HTPPRN uma síndrome secundária a um aumento da RVP com *shunt* direito-esquerdo, a sua fisiopatologia está relacionada com os principais fatores que levam a estas alterações no período perinatal. (1,4,16,17)

- 1) **Vasoconstrição** – o número de vasos, a estrutura e a ramificação vascular pulmonar são normais, mas a musculatura lisa dos vasos responsáveis pela resistência ao fluxo sanguíneo está contraída. Há um

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /

desequilíbrio no balanço das substâncias vasoativas, com predomínio das vasoconstritoras. Está associada a condições de caráter agudo como asfixia, sepsis ou acidose metabólica. É passível de tratamento com vasodilatadores.

- 2) **Remodelação vascular pulmonar** – existem alterações histológicas com aumento da camada de musculatura lisa vascular pulmonar e extensão da mesma para artérias intra-acinares, que normalmente não são muscularizadas. O aumento da RVP deve-se às alterações geométricas produzidas por esta remodelação, que levam ao encerramento do lúmen. Está associada a doenças de caráter crônico, como as disfunções placentares com hipoxemia fetal, encerramento *in utero* do canal arterial, ou doenças cardíacas, como ventrículo único. Pode também ter início pós-natal por pressão arterial pulmonar elevada por períodos prolongados, levando à remodelação da vasculatura. A resposta aos vasodilatadores é mínima ou nula e a mortalidade elevada.
- 3) **Hipoplasia vascular pulmonar** – o processo de geração de novos vasos (vasculogênese) e ramificação progressiva dos mesmos (angiogênese) está comprometido, impossibilitando acomodar o débito ventricular direito. Ao shunt direito-esquerdo soma-se a perfusão inadequada do pulmão. Está associada a hérnia diafragmática congênita e oligoâmnios precoce e prolongado. A resposta aos vasodilatadores é mínima ou ausente e o prognóstico é reservado.
- 4) **Obstrução** – a quantidade e a estrutura dos vasos são normais, mas há uma restrição ao fluxo de sangue provocada por alterações na viscosidade (policitemia, hiperleucocitose) ou drenagem anômala das veias pulmonares.

Outros factores, que não sendo mecanismos fisiopatológicos de HTPPRN, podem ser favorecedores, são a iatrogenia e a disfunção miocárdica do ventrículo direito. (1,16,17)

Iatrogenia – quando se usam pressões médias elevadas durante a ventilação mecânica, parte dessa pressão pode ser transmitida à vasculatura do pulmão, dependendo da complacência pulmonar, ou seja, não reduzir a pressão utilizada para ventilar recém-nascidos com melhoria do quadro clínico e complacência pulmonar pode levar a HTP.

Disfunção miocárdica do ventrículo direito (VD) – mesmo que a resistência vascular pulmonar não esteja muito aumentada, se a contratilidade do VD for anormal (asfixia p. ex.) a pressão na AD aumenta acima da AE e ocasiona um *shunt* direito-esquerdo através do foramen ovale. A melhoria da oxigenação consegue-se com o aumento da contratilidade do VD.

6. Desenvolvimento

6.a Quadro Clínico

No recém-nascido de termo ou quase termo, hipoxemia significativa e lábil, desproporcional à patologia pulmonar, quando existe, é sugestiva, mas não diagnóstica de HPPRN (5). Dependendo da causa, o recém-nascido pode demonstrar-se gravemente doente após o nascimento, ou por outro lado, a instalação dos sinais clínicos pode ser insidiosa. Estes incluem sinais de dificuldade respiratória com gemido, adejo nasal, retração esternal, taquipneia, taquicardia, cianose, prostração e choque. A presença de dessaturação marcada com pequenas manipulações ou pequenas diminuições na fração do oxigênio inspirado é muito sugestiva. Uma auscultação cardíaca anormal revelando um sopro sistólico de regurgitação tricúspide e um S2 proeminente pode estar presente, contudo não é diagnóstica de HPPRN (9). Muitos dos sinais clínicos sugestivos de hipertensão pulmonar podem estar presentes em doentes com cardiopatia congênita cianótica, pelo que uma abordagem sistemática do doente hipoxêmico é fundamental. É importante reforçar que a utilização de altas concentrações de oxigênio e vasodilatadores pulmonares podem agravar a perfusão sistêmica num recém-nascido com cardiopatia esquerda *ductus* dependente como estenose aórtica crítica, interrupção do arco aórtico, coarctação da aorta ou coração esquerdo hipoplásico (9).

6.b Orientação diagnóstica

O diagnóstico de HTPPRN baseia-se na suspeita clínica, sendo fundamental a realização de exames auxiliares de diagnóstico para confirmar o diagnóstico, estratificar a gravidade, definir o plano de tratamento e monitorizar a resposta ao mesmo, **tabela 2.** (1-4,11,15,17,18)

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /



Consenso Clínico HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO RECÉM-NASCIDO

4

Código

Pág. / 27

A oximetria de pulso e a gasometria arterial identificam o achado universal na **HTP severa**, a hipóxia sem resposta ao oxigênio (FiO_2 100%). A diferença de saturação de oxigênio medida por oximetria pré (membro superior direito) e pós ductal (membros inferiores) superior a 5%-10%, e $\text{PaO}_2 > 10$ -15 mmHg entre pré (artéria radial direita) e pós-ductal (artéria umbilical) na ausência de cardiopatia congênita, é também muito sugestiva de HTP (1-4,11,18,19). A inexistência de diferencial de saturações não exclui HTPPRN. Este diferencial pode não existir se o canal arterial estiver encerrado ou se o fluxo no canal for pouco significativo.

A radiografia de tórax pode mostrar uma vascularização pulmonar diminuída, mas é muito frequente ser normal. Permite identificar algumas patologias que podem cursar com HTP, tal como a pneumonia/ pneumonite, bem como uma hérnia diafragmática congênita. (1-4,11,18-20)

Para esclarecer a existência de patologia pulmonar pode haver indicação para realizar TC ou RM. Actualmente, não há indicação para realização de cateterismo cardíaco na HTPPRN. Pode, no entanto, em situações excepcionais e muito pontuais, ser necessária a sua realização para excluir a existência de cardiopatia congênita. (1-4,11,18-20)

O estudo analítico geral é fundamental, com realização de hemograma, glicemia, ionograma com doseamento de cálcio sérico, magnésio, lactato (frequentemente fornecido nas gasometrias), proteína C reactiva e hemocultura. (1-4,11,18-20)

Marcadores Bioquímicos

O único marcador bioquímico que alguns estudos sugerem ter valor na HTP é o peptídeo natriurético auricular tipo B, BNP, ou o seu precursor NT-proBNP. Em resposta à sobrecarga de pressão ventricular direita que ocorre na HTP há aumento de BNP. O BNP tem interesse para estabelecer o prognóstico e para avaliar a resposta à terapêutica. (3) *Reynolds et al*, num estudo prospectivo, demonstraram que um valor de BNP ≥ 550 pg/ml era preditivo de HTPPRN (sensibilidade 85%, especificidade 100%) (21). *Vijlbrief et al* demonstraram um aumento dos níveis de BNP na HTPPRN *rebound*, após descontinuação do NOi (22). Num grupo de RN com hérnia diafragmática congénita demonstrou-se que valores iniciais de NT-proBNP $> 11,500$ pg/ml estavam associados a pior prognóstico. (23)

Ecocardiografia

Os centros com capacidade de tratamento de HTP têm obrigatoriamente de ter capacidade para realizar ecocardiograma à cabeceira do doente. No recém-nascido é o método indicado para: i) diagnosticar HTP; ii) estratificar a sua gravidade; iii) avaliar a resposta à terapêutica; iv) excluir a existência de cardiopatia congénita. (1-4,18)

Os achados a valorizar no ecocardiograma são: i) função miocárdica deprimida; ii) anomalia no movimento e orientação do septo interventricular; iii) septo interauricular orientado da direita para a esquerda; iv) regurgitação tricúspide; v) *shunt* bidireccional ou direito-esquerdo no *foramen ovale* e no canal arterial.

Através do jacto de regurgitação tricúspide é possível estimar o valor de pressão sistólica na artéria pulmonar (PSAP). Esse valor deve ser comparado com o valor de pressão arterial sistémica. É habitual o valor de pressão pulmonar ser frequentemente sistémico ou até suprasistémico. A magnitude da resistência vascular arterial pulmonar pode, também, ser valorizada pela relação entre o tempo de aceleração na artéria pulmonar e o tempo de ejeção ventricular direito, sendo valores mais baixos associados a aumento da resistência vascular arterial pulmonar. (1-4)

A apresentação clínica de algumas cardiopatias congénitas críticas no período neonatal é semelhante ao quadro clínico de HTP grave, pelo que a sua exclusão é fundamental na abordagem inicial. Adicionalmente, algumas dessas cardiopatias cursam com pressão pulmonar aumentada e sinais ecocardiográficos de sobrecarga de pressão direita. Um exemplo disto são as formas de drenagem venosa pulmonar com obstrução, que podem ser de difícil diagnóstico. Por este motivo, é altamente recomendável que o ecocardiograma no recém-nascido seja realizado por um cardiologista pediátrico. Nessa impossibilidade, poderá ser realizado por um neonatologista com elevada diferenciação em ecocardiografia, devendo ser obrigatoriamente avaliado por um cardiologista pediátrico sempre que haja suspeita de cardiopatia congénita.

Tratamento:

1 - Tratar a doença de base

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n / ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /

	Consenso Clínico HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO RECÉM-NASCIDO	5 Código ----- Pág. / 27
--	--	--

Antibioterapia cobrindo o estreptococos do grupo B (SGB) com ampicilina ou penicilina e gentamicina. Se isolado SGB devem ser administradas penicilina e gentamicina. (2)

A administração de surfactante pode promover a expansão alveolar e reverter a inativação de surfactante na doença parenquimatosa, em particular na síndrome de aspiração meconial, na doença das membranas hialinas e sépsis com pneumonia (Grau de recomendação IIa ; nível de evidência A) (1-4, 24-29)

O tratamento da Hérnia Diafragmática Congênita, frequentemente associada a HTPPRN, deve ser de acordo com “The CDH EURO Consortium Consensus” (30).

2 – Medidas gerais

a. Corrigir factores que contribuem para vasoconstrição pulmonar, como hipoxemia, hipoglicemia, hipotermia, anemia, hiperviscosidade (policitemia, hiperleucocitose), hipocalcemia, hipomagnesemia, acidose. (4) Corrigir equilíbrio hidro-electrolítico e ácido-base. Manter pH > 7,25 e excesso de base > -12 (3).

Corrigir a acidose metabólica com bicarbonato de sódio, lentamente 24 a 48 horas (29,30). Este tratamento pode associar-se a hemorragia intraventricular, lesão do miocárdio, insuficiência cardíaca e agravamento da acidose intracelular. (27,28)

b. Ambiente calmo, minimização de estímulos e manipulação mínima. É fundamental a minimização de estímulos e manipulações. Mesmo as aspirações endotraqueais devem ser efectuadas se indicado, e não por “rotina”. Sempre que possível deverão ser utilizadas escalas de dor/sedação (N-PASS - Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale), no sentido de adequar a sedoanalgesia. Tapar olhos e ouvidos. (1-4)

c. Pausa alimentar. Iniciar soro de manutenção com gluconato de cálcio, fundamental para a atuação do NO sintetase. Iniciar nutrição parentérica total após a correcção dos desequilíbrios electrolíticos e ácido-base e controlo hemodinâmico. (1-4) Iniciar em D1 uma carga hídrica total de 40-60 ml/kg/dia e proceder posteriormente ao controlo hemodinâmico do doente. Iniciar alimentação trófica após estabilidade hemodinâmica, ácido-base, lactato e electrolítica.

d. Algaliação

e. Sonda oro-gástrica

f. Considerar prevenção de úlceras gástricas de *stress* (ex: ranitidina) nos casos de HTPPRN moderada/severa.

g. Colocação de cateter arterial (umbilical, radial, tibial posterior, braquial) para monitorização de pressão arterial e colheitas de amostras de sangue. Colocação de acesso venoso central (umbilical, epicutâneo-cava; evitar os vasos do pescoço, que poderão vir a ser necessários para canulação para ECMO) para perfusões/medicação. (4)

h. Usar dois oxímetros de pulso: 1- pré-ductal (membro superior direito); 2 - pós –ductal (preferencialmente um membro inferior, uma vez que a artéria subclávia esquerda pode ser pré-ductal, justa-ductal ou pós-ductal). Manter saturação pré-ductal > 90% (PaO₂ 50-90 mmHg) (4)

i. Hemoglobina- manter em valores de 15 – 16 g/dl e hematócrito de 40 a 45%. Corrigir, se necessário, com concentrado de eritrócitos. (2)

j. Diuréticos (ex: furosemda) podem ser necessários em caso de balanço positivo/ retenção hídrica. Manter diurese 1-2 ml/kg/dia. Manter albumina sérica ≥ 25 g/L.

3 - Controlo hemodinâmico

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /

	Consenso Clínico HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO RECÉM-NASCIDO	6 Código ----- Pág. / 27
--	--	--

A hipovolemia agrava o shunt D-E, pelo que é fundamental manter a normovolemia. O shunt D-E existente na HTPPRN pode ser potenciado pela diminuição das RVS ou pelo baixo débito cardíaco, sendo importante o controlo circulatório. A pressão arterial pulmonar tende a igualar a pressão sistémica, devendo manter-se valores de pressão arterial sistémica no limite superior para a idade gestacional e/ou peso, para diminuir o shunt D-E, manter o preenchimento ventricular direito e débito cardíaco adequado. (22)

No RN de termo manter a pressão arterial média (PAM) entre 45 e 55 mmHg e pressão arterial sistólica entre 50 e 70 mmHg. (26)

A avaliação da perfusão / preenchimento vascular deverá reunir elementos de ordem clínica (balanço hídrico, diurese, tempo preenchimento capilar, pressão arterial), analíticos (equilíbrio ácido-base e lactato) e ecocardiográficos. A avaliação funcional por ecocardiograma, com avaliação da contractilidade, débito cardíaco, função ventricular e pressões pulmonares pode ajudar a decidir o manejo da carga hídrica, volemiação e fármacos vasopressores. (1-4, 31)

a. Expansores de volume

Soro Fisiológico (10-20 ml/Kg em 30 min), ou Albumina 5% (nos casos de hipoalbuminemia concomitante - manter albumina sérica $\geq$ 25 g/L). (11)

Há geralmente necessidade de agentes vasopressores no controle da HTPPRN, sendo a dopamina, a dobutamina e a adrenalina as mais utilizadas. (1-4, 28) No entanto, há que ter em conta que estes agentes não são seletivos da circulação sistémica e podem causar elevação das resistências vasculares pulmonares quando usados em altas doses. (3)

b. Aminas vasopressoras

Dopamina – é a amina mais utilizada; dose: 2,5-20 mcg/Kg/min. Através do seu efeito adrenérgico é eficaz em aumentar a pressão arterial sistémica. Em doses elevadas pode, também, provocar vasoconstrição pulmonar, pelo que se deve ter atenção a esta possibilidade. (1-4,25-28)

Dobutamina — não aumenta a pressão arterial sistémica, mas aumenta a contractilidade do miocárdio e melhora o débito cardíaco, estando indicada caso haja disfunção ventricular; dose: 5-20 mcg/Kg/min; (doses mais elevadas tem efeitos vasodilatadores). Risco de hipotensão sistémica se doente hipovolémico. (26)

Milrinona - possui efeito inotrópico positivo, induz vasodilatação pulmonar e periférica, redução da sobrecarga ventricular direita e esquerda com melhoria do débito cardíaco (3) . Ao contrário das catecolaminas, não aumenta o consumo de oxigénio pelo miocárdio, (3). Como tem efeito vasodilatador pulmonar, a associação dopamina + milrinona poderá ter benefícios em relação à associação dopamina + dobutamina nos casos em que haja disfunção ventricular associada a HTP. Doses: carga- 50 µg/kg ev em 60 min, manutenção 0.33-1 µg/kg/min 24-72 h.

Adrenalina – aumenta a pressão sistémica e débito ventricular esquerdo, no entanto, também provoca vasoconstrição pulmonar (1,26). Dose: 0,05-2 mcg/Kg/min, corrigir acidose previamente para aumentar eficácia.

Noradrenalina - na falência cardio-circulatória e após correta reposição de volume pode ser tentada noradrenalina (0,5 mcg/kg/min a 2 mcg/kg/min). A noradrenalina pode melhorar a função pulmonar através da diminuição da relação pressão pulmonar / pressão arterial sistémica e melhoria da função cardíaca (1,32)

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /

	Consenso Clínico HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO RECÉM-NASCIDO	7 Código ----- Pág. / 27
--	---	--

3 – Sedoanalgesia

É fundamental adequar a sedoanalgesia e manter o RN adaptado ao ventilador, sem esforço ventilatório. (1-4)
 Utilizar analgésicos e sedativos. Os agentes curarizantes não devem ser usados por rotina. (4)

Analgésicos: **morfina** ou **fentanil**

Sedativos: **midazolam**

Curarizante: Só após a administração do analgésico e sedativo. Só quando estes não são eficazes é que se deve iniciar o bloqueio neuromuscular. Estes medicamentos têm mais efeitos secundários sendo os mais frequentes a taquicardia, a bradicardia e a hipotensão. Podem também levar a bloqueio neuromuscular prolongado após a interrupção da sua administração, polineuropatia e miopatia. Durante a sua administração é muito difícil, ou mesmo impossível, efectuar o exame neurológico ou detectar convulsões (33). O **pancurónio** tem um início de acção rápido mas com mais efeitos secundários pelo que actualmente se prefere o **vecurónio** que tendo um início de acção mais lenta tem a vantagem de ter menos efeitos secundários, mesmo quando se administrado em doses elevadas (22,33,34). O **rocurónio**, um análogo do vecurónio com início de acção mais rápido, parece ser uma alternativa aceitável (35).

4- Ventilação

O oxigénio é um potente vasodilatador pulmonar. Dependendo do estado clínico e da severidade da HTP, pode ser administrado por sonda nasolabial, cânulas nasais, sob campânula, mas frequentemente é necessário o recurso a ventilação mecânica. (3)

A ventilação mecânica facilita o recrutamento alveolar e a expansão pulmonar, melhorando potencialmente a relação ventilação-perfusão. O objetivo da ventilação é melhorar a oxigenação e conseguir volumes pulmonares adequados, evitando os efeitos adversos de volumes demasiado elevados ou baixos nas resistências vasculares pulmonares (RVP). (24)

Sendo o oxigénio um potente vasodilatador, recomenda-se utilizar, inicialmente, uma fração de oxigénio no ar inspirado (FiO₂) de 100%. (25) (Nível de evidência 1 A, GR 1)

Logo que possível, reduzir gradualmente a FiO₂ para conseguir uma PaO₂ 50-90mmHg (sat O₂ pré-ductal >90%), de modo a minimizar a reatividade vascular e a toxicidade pulmonar, nomeadamente a induzida pelo superóxido, e consequente aumento de substâncias vasoconstritoras. (3,24-28)

O índice de oxigenação (IO) deve ser utilizado para avaliar a gravidade da hipoxemia e orientar intervenções. (24,26,28)

$$IO = \frac{MAP \times FiO_2 \times 100}{PaO_2}$$

A acidose atua como vasoconstritor pulmonar e deve ser evitada. Inicialmente deve ser tentada normoventilação que estabeleça PaCO₂ 40-45mmHg até estabilização da oxigenação. Posteriormente manter PaCO₂ 40-60 mmHg, desde que mantida oxigenação adequada, evitando lesão pulmonar associada a volumes correntes (Vc) elevados. (3,24,26-29)

A hiperventilação com alcalose para além de comprometer a perfusão cerebral, com risco de lesão auditiva e neurológica, induz hipocalcemia, disfunção miocárdica e hipotensão sistémica. Ao desviar a curva de dissociação do oxigénio –hemoglobina para a esquerda , pode diminuir a entrega de oxigénio aos tecidos. (3,24-29)

A administração de bicarbonato para indução de alcalose não está recomendada (GR III, NE B), podendo estar indicado para correção de acidose metabólica, desde que ventilação otimizada. (3,24, 27)

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /

	Consenso Clínico HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO RECÉM-NASCIDO	8 Código _____ Pág. / 27
--	---	---

Deve ser tentada uma oxigenação adequada com o mínimo de pressões, podendo optar-se inicialmente pela ventilação convencional (VC) em modo Assistida/Controlada (AC/ SIPPV), se possível com volume garantido (VG). (28)

A estratégia ventilatória deve ter em atenção a presença ou ausência de doença pulmonar (3). No RN com HTPP sem doença pulmonar a hipoxia é provocada essencialmente pelo *shunt* direito-esquerdo, podendo a hipoxemia não responder à VC. As estratégias para elevação da pressão média da via aérea (MAP) podem levar a uma diminuição do débito cardíaco e aumentar as RVP. Assim deve tentar-se baixar a MAP através de pressões inspiratórias (PIP) baixas e tempos inspiratórios curtos, e consequentemente, frequências ventilatórias mais altas.

No RN com HTPP associada a doença pulmonar, as zonas atelectasiadas e a má distribuição da ventilação conduzem a um aumento das RVP, com alterações da ventilação-perfusão. Nesta situação devem ser utilizadas pressões expiratórias (PEEP) elevadas para recrutar as áreas atelectásicas, assegurando oxigenação e ventilação adequadas. Nos casos de doença pulmonar grave ou com necessidade de pressões inspiratórias de pico (PIP) muito elevadas (> 28- 30 cmH₂O) deve optar-se por ventilação de alta frequência por oscilação (VAFO). Nos RN com doença parenquimatosa, a VAFO é frequentemente usada para promover expansão pulmonar e potenciar efeito do iNO. (24) (Grau de recomendação IIa, nível de evidência B)

4.a Oxigenação

O índice de oxigenação ($IO = \frac{MAP \times FiO_2 \times 100}{PaO_2 \text{ pós-ductal}}$) – deve ser utilizado para avaliar gravidade da hipoxemia e orientar intervenções:

- Otimizar ventilação e **manter o IO < 10**
- **IO > 15** - eventual mudança de estratégia ventilatória e transferência para unidade nível III, com apoio de cardiologia e possibilidade de terapêutica com iNOi
- **IO ≥ 25** - deve ser iniciado NOi a 20 ppm (GR 1 B)
- **IO > 25** - pensar em ECMO e transferir para centro com disponibilidade de ECMO, após falência do NOi e outros vasodilatadores pulmonares. (22,23)
- **IO ≥ 40**, após terapêutica otimizada, iniciar ECMO – (GR 1)

5 - Terapêutica vasodilatadora

a. Terapêutica com óxido nítrico inalado (iNO)

O iNO pode ser dado de forma contínua (e a concentrações controláveis por quimioluminescência) pelo ramo inspiratório do circuito ventilatório, em qualquer modo ventilatório. É rapidamente inativado, sendo a semi-vida sérica de apenas 3 a 4 segundos. (24,33-45)

Indicações:

Insuficiência respiratória hipoxêmica sugestiva de hipertensão pulmonar em RN » 34 semanas de idade gestacional

- Suporte ventilatório
- Elevada necessidade oxigenação ($IO \geq 25$)

$$IO = \frac{MAP \times FiO_2 \times 100}{PaO_2 \text{ pós-ductal}}$$

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / / Validade até: / /
--	--	--

	Consenso Clínico HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO RECÉM-NASCIDO	9 Código ----- Pág. / 27
--	---	-----------------------------------

- Semiologia clínica e ecocardiográfica de hipertensão pulmonar

Outras aplicações a ponderar eventual benefício:

- Certos casos de Hérnia diafragmática congênita, sobretudo se após otimização dos volumes pulmonares persiste resistência pulmonar elevada
- RN pré-termo <34 sem: sem evidência segura e consistente que suporte o uso universal mas com dados que apoiam o seu benefício em subgrupos de pretermos <34sem como os de >1000gr e com doença moderada. (NE 1 A)
- Eventual benefício em: rotura prolongada de membranas, oligoâmnios e hipoplasia pulmonar.

Crítérios de exclusão:

- Cardiopatía (disfunção VE com shunt D-E ou RVP anómalo; fluxo sistémico dependente de fluxo pulmonar)

Iniciar com 20 ppm (NE 1 A) (ver anexos – esquema de utilização do iNO)

Se sem resposta inicial comprovada por melhoria na PaO₂ ou IO, a terapêutica com iNO deve ser suspensa (NE 1A) (Nota: a resposta pode só ser evidente 4-5 horas após o início do iNO)

O iNO não deve ser suspenso até significativa melhoria clínica e ter sido gradualmente reduzido até 1 ppm (NE 1A). Depois de estabilidade com iNO a 1 ppm, durante algumas horas, este pode ser descontinuado. Nesta fase, pode ser necessário aumentar a FiO₂ 10-20%, o que não significa falência do tratamento, nem necessidade de ter de se reiniciar a terapêutica com iNO.

A duração da terapêutica com iNO é variável consoante a etiologia da HTP e estado clínico do doente, mas habitualmente, não superior a cinco dias.

Devem ser usadas as doses mínimas eficazes de iNO e O₂, de modo a evitar exposição excessiva a NO, NO₂, metahemoglobinemia, stress oxidativo e nitrativo (NE 2C)

O iNO deve ser suspenso se metahemoglobinemia » 5% (NE 2C)

O tratamento com iNO deve ser continuado durante o transporte, no caso de transferência para um centro com ECMO.

b. Inibidores da fosfodiesterase (PDE):

- **Sildenafil**- Inibidor da fosfodiesterase-5 (PDE-5). Prolonga a semi-vida do GMPc e potencia a ação do iNO endógeno e inalado. Evidência limitada sugere que o sildenafil pode produzir vasodilatação seletiva na HTP (GR IIb, NE B)- (24)

Nos EUA aprovado pela FDA para uso apenas no adulto (4). Após aparente aumento da mortalidade de crianças com idades 1 – 17 anos, com HTP, medicadas com sildenafil em doses elevadas por períodos prolongados, a sua utilização foi desaconselhada pelo FDA (46). Esta medida baseou-se em evidência limitada, indicando a necessidade de melhor avaliação da eficácia e segurança do sildenafil, sobretudo no tratamento prolongado. Atualmente, os dados relativos à eficácia e segurança do sildenafil são insuficientes, não sendo recomendado em UCIN que disponham de iNO (NE C). Poderá ser utilizado em Unidades sem recursos até transporte do RN ou em associação a terapêuticas vasodilatadoras (27,49,50)

Alguns centros usam sildenafil concomitantemente, para facilitar o desmame do iNO. (11)

Dose oral – 0,5mg/Kg/dose q6h, via oral, até máx 2mg/Kg/dose q6h (49)

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /

	Consenso Clínico HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO RECÉM-NASCIDO	10 Código _____ Pág. / 27
--	---	---------------------------------

A administração endovenosa apresenta elevado risco de hipotensão sistêmica. Dose carga: 0,4 mg administrado lentamente durante 3 horas, seguido de manutenção 0,07 mg/kg/hora). (3,4)

-Milrinona- inibidor da fosfodiesterase 3 (PDE3), com efeitos inotrópico positivo e vasodilatador pulmonar, com risco de hipotensão sistêmica. Aumenta disponibilidade de AMPc conduzindo a efeitos inotrópico positivo, vasodilatação periférica, redução da sobrecarga ventricular esquerda com melhoria do débito cardíaco (3)

Estudos recentes demonstraram que a administração intravenosa de milrinona conduziu a uma melhoria na oxigenação e na hemodinâmica pulmonar e sistêmica em RN com resposta sub-ótima ao iNO. Poderá ser o vasodilatador pulmonar de eleição na presença de disfunção ventricular esquerda (4). Estes resultados reforçam a necessidade de estudos controlados randomizados em RN (3,23,51,52)

O efeito da milrinona pode ser aditivo ao da prostaciclina inalada e complementar ao iNO.(24)

Carga- 50 µg/kg ev em 60 min, manutenção 0.33-1 µg/kg/min 24-72 h.

b. Antagonistas dos recetores da endotelina

O Bosentan é um antagonista não seletivo dos recetores da endotelina 1(ET A e ET B) que demonstrou melhoria hemodinâmica e na qualidade de vida em adultos e crianças com hipertensão pulmonar. A experiência com o uso no RN é escassa (33). Tem sido utilizado em casos de HTPRN refractária associada a hérnia diafragmática congénita, displasia broncopulmonar e cardiopatias congénitas (11).

Referido recentemente num estudo controlado aleatorizado em UCIN sem iNO como eficaz e seguro (NE 2B) (3)

Dose 1-2 mg/Kg duas vezes por dia dia (via oral).

Não existe experiência atual no RN com o sitaxentan ou ambrisentan, antagonistas seletivos ET A.

c. Agonistas da prostaciclina

A prostaciclina (PGI₂) é um vasodilatador endógeno com acção no músculo liso via AMPc, causando vasodilatação pulmonar e sistêmica. Tem um efeito sinérgico com o iNO, uma vez que actua por outro mecanismo, podendo ser utilizada em simultâneo, ou na retirada do iNO (34). Os análogos da prostaciclina podem ser utilizados por via endovenosa (epoprostenol, treprostinil), por via inalatória (iloprost) ou oral (beraprost). A maior experiência é com o **epoprostenol**, que requer perfusão contínua devido à sua curta semi-vida (< 6 minutos) e na criança e adulto associou-se a vários efeitos secundários indesejáveis, incluindo cefaleias, dores, eritema cutâneo, trombocitopenia e hipotensão sistêmica (53). A interrupção da perfusão pode causar rápido aumento da resistência vascular pulmonar, colapso hemodinâmico e morte (53). As doses descritas variam, sendo de 4 – 40 ng/kg/minuto,e.v., sugerindo-se iniciar com dosagens mais baixas e aumentar de acordo com a resposta do doente. As doses mais altas associam-se a elevado risco de hipotensão sistêmica, pelo que a pressão arterial deve estar monitorizada.

A prostaciclina inalada já foi usada com êxito no recém-nascido com HPPRN refractária ao iNO (54). A prostaciclina inalada tem uma vasodilatação pulmonar mais selectiva e requer administração contínua devido à curta semi-vida. No entanto, o agonista **iloprost** apresenta maior semi-vida e pode ser administrado por nebulização intermitente (cada duas horas). Embora não existam estudos da sua eficácia no recém-nascido, o seu efeito parece similar ao da prostaciclina inalada (24). As doses utilizadas têm sido 0,25 – 2 mcg/kg por inalação (doente ventilado) ou nebulização (doente em ventilação espontânea), administrado durante 5 - 10 minutos, cada 2 – 8 horas (11). O iloprost pode ser administrado via endotraqueal juntamente com iNO na HTP de difícil controlo (3).

Não existe experiência com o beraprost (via oral) no recém-nascido, no entanto a sua eficácia parece inferior à dos análogos endovenosos. (33)

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /

	Consenso Clínico HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO RECÉM-NASCIDO	11 Código ----- Pág. / 27
--	---	---

6. Terapêutica combinada

A combinação de terapêuticas vasodilatadoras oferece mais possibilidades, para controlar a http, que a monoterapia (55). Por exemplo, o iNO pode actuar em sinergismo com inibidores da fosfodiesterase-5 aumentando o GMPc; com a prostaciclina (PGI2) que aumenta o AMPc; e com os antagonistas dos receptores da endotelina (55).

7. Oxigenação por membrana extracorporeal

A oxigenação por membrana extracorporeal (ECMO) tem indicação no recém-nascido acima das 34 semanas de gestação com HTPPRN, com insuficiência respiratória hipóxica apesar da otimização de todas as outras terapêuticas, e que reúne critérios para ECMO, **tabela 3**. (56)

Os pais, ou representante legal, devem assinar um papel de consentimento informado, após terem sido informados sobre os possíveis benefícios e risco de complicações associadas a ECMO. Esta é uma técnica de suporte e não uma técnica curativa, podendo não beneficiar o estado clínico do doente. O ECMO pode ser interrompido no melhor interesse do doente, caso não se verifique benefício.

Quando o índice de oxigenação é superior a 25, com terapêutica otimizada, o doente deve ser tratado num centro com ECMO, para que esta técnica possa ser iniciada se houver deterioração do estado clínico. A referenciação e transporte para um centro com ECMO devem ser feitas relativamente cedo no curso da insuficiência respiratória refractária ao tratamento médico, de modo a que o doente chegue com uma situação clínica, ainda, razoável. (56)

O recurso à ECMO tem vindo a diminuir com a maior utilização do iNO, novos fármacos disponíveis para tratamento da HTPPRN, optimização da ventilação mecânica incluindo ventilação com alta frequência, uso de surfactante exógeno e todo o suporte hemodinâmico, nutricional e metabólico. Ultimamente parece ter sido mais utilizada em casos de HTPPRN por hipoplasia pulmonar secundária a hérnia diafragmática congénita. (56)

8. Terapêuticas futuras

Estudos recentes no modelo animal demonstraram que o *stress* oxidativo contribui para a falta de vasodilatação arterial pulmonar e resposta diminuída ao NO. O radical livre superóxido é um vasoconstritor e reage com o NO impedindo a vasodilatação. A utilização de **superóxido dismutase recombinante** diminuiu a vasoconstrição pulmonar e melhorou a resposta ao NO endógeno no modelo animal de HTPPRN. (57)

A administração antenatal de **betametasona** reduz o *stress* oxidativo e melhora a resposta ao NO no modelo animal de HTPPRN. (58,59) A utilização de betametasona antenatal entre as 34 e as 37 semanas de gestação encontra-se actualmente em estudo pelas unidades da *National Institutes of Child Health and Human Development* (NICHD). (25)

A **L-arginina** é um substrato para a síntese de NO endógeno e demonstrou efeito *in vitro*, mas não *in vivo*. Contudo, a **L-citrulina**, um precursor da L-arginina, demonstrou melhoria da hipoxia associada à hipertensão pulmonar no modelo animal. (60)

O **sulfato de magnésio** causa vasodilatação por antagonismo da entrada de cálcio nas células musculares. As evidências em relação ao uso de sulfato de magnésio no tratamento da HTPPRN são controversas, com o risco associado de hipotensão sistémica (61). A revisão da Cochrane não demonstrou evidência para recomendar a sua utilização no tratamento da HTPPRN (62). A dose referida na literatura é : dose de carga 200 mg/kg em 30 minutos, seguida de perfusão de 20-50 mg/kg/hora (61,63,64).

A **adenosina** provoca vasodilatação pulmonar por ser agonista da eNOS e aumentar a produção de NO. A experiência com o uso de adenosina na HTPPRN é limitada (dose infusão: 25-50 mcg/kg/minuto). (65-68)

O **riociguat**, um estimulador da guanilato ciclase solúvel, encontra-se em desenvolvimento, para utilização na HTP e HTP tromboembólica crónica. (69)

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /

	Consenso Clínico HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO RECÉM-NASCIDO	12 Código _____ Pág. / 27
--	---	-------------------------------------

9. Estudos no pré-termo

Tem-se verificado, nos últimos anos, um interesse crescente relativo ao uso de iNO em recém-nascidos pré-termo com idades gestacionais inferiores a 34 semanas, sobretudo entre as 23 e 26 semanas (70). A Academia Americana de Pediatria publicou, em 2014 (71), as evidências existentes relativas ao uso de iNO no recém-nascido pré-termo, sumarizadas a seguir:

1 – os resultados de estudos controlados aleatorizados, metanálises tradicionais e metanálises de dados individualizados indicam que nem o uso por rotina, nem o uso de resgate de iNO aumentam a sobrevivência no recém-nascido pré-termo com falência respiratória (qualidade da evidência: A; grau de recomendação: forte);

2 – o predomínio da evidência não suporta o tratamento, com iNO, de pré-termos com falência respiratória, com o objetivo de prevenir/ melhorar a displasia broncopulmonar, hemorragia intra-ventricular severa, ou outra morbidade neonatal (qualidade da evidência: A; grau de recomendação: forte);

3 – a incidência de paralisia cerebral, perturbações do neurodesenvolvimento em pré-termos tratados com iNO é similar à dos controlos (qualidade da evidência: A)

4 – o resultado de um estudo multicêntrico, controlado, aleatorizado, sugere que o tratamento com elevada dose de iNO (20 ppm) iniciado na segunda semana de vida pós-natal pode favorecer uma pequena redução na taxa de displasia broncopulmonar. Contudo, este resultado necessita ser confirmado em mais estudos;

5 – uma metanálise de dados de doentes individuais, incluindo 96% dos recém-nascidos pré-termo incluídos em todos os estudos publicados referentes a iNO, não encontrou diferenças estatisticamente significativas no efeito do iNO em relação a vários níveis de características testadas, incluindo idade gestacional, raça, índice de oxigenação, idade pós-natal na inclusão no estudo, evidência de HTP, e modo de ventilação;

6 – existem dados limitados e resultados inconsistentes em relação ao efeito do tratamento com iNO, em pré-termos, e a evolução respiratória na infância.

10. Hipertensão pulmonar e displasia broncopulmonar/ doença pulmonar crônica

Um número significativo de doentes com displasia broncopulmonar apresenta HTP (11). Devem ser rastreados para HTP : pré-termos com necessidade de ventilação mecânica e/ou elevada necessidade de oxigénio suplementar às 36 semanas de idade pós-concepcional; recém-nascidos com doença pulmonar severa, sem melhoria, ou com doença não proporcional ao esperado ou à imagem radiológica pulmonar; doentes com recorrentes *spell* anóxico; doentes pulmonares crônicos com necessidade repetida de diuréticos e agravamentos respiratórios recorrentes. Estes doentes merecem avaliação ecocardiográfica seriada, e, nalguns casos, pode ser necessário cateterismo cardíaco para fazer o diagnóstico de HTP e/ ou avaliar a resposta à terapêutica. As opções terapêuticas que mais têm sido usadas para estes doentes são o iNO, o sildenafil e o bosentan. É necessário otimizar o suporte ventilatório e corrigir factores como o refluxo gastro-esofágico com aspiração (11).

11. Prognóstico

A taxa de sobrevivência na HPPRN é superior a 70%. No entanto, existe considerável diferença na sobrevivência e sequelas a longo prazo na dependência da causa da HPPRN. (25)

Vários estudos avaliaram o neurodesenvolvimento de sobreviventes de HPPRN aos 18 – 24 meses de vida (72-75). Estes estudos identificaram significativo risco para deficiência auditiva bem como outras alterações do

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /

	Consenso Clínico HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO RECÉM-NASCIDO	13 Código ----- Pág. / 27
--	---	--

neurodesenvolvimento, incluindo paralisia cerebral, deficiência visual, índice de desenvolvimento mental de *Bayley* ou índice de desenvolvimento psicomotor inferior a 70 e exame neurológico anormal. Estes dados demonstram a necessidade de seguimento a longo prazo destes doentes.

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /



Consenso Clínico HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO RECÉM-NASCIDO

14

Código

Pág. / 27

Fluxograma - Clínica suspeita de HTPPRN



RX tórax (TAC; RMN se justificado)

Ecocardiograma: confirmação de HTP e exclusão de cardiopatia congênita

AngioTAC cardíaco/pulmonar e/ou cateterismo se justificado

Avaliação laboratorial:

Hemograma; bioquímica (glicose, ionograma, cálcio, fósforo, magnésio, funções renal e hepática, lesão hepática, lactato); proteína C reactiva, hemocultura; BNP.

Se justificado:

rastreio auto-imune incluindo anticorpos anti-centrómero, anti-SCL70 e UIRNP e anti-fosfolipídicos, estudo genético na HTP familiar (tabela 2).



Tratar a doença de base:

Antibióticos: ampicilina ou penicilina + gentamicina

Considerar surfactante

Hérnia diafragmática: consenso Europeu (ref 30)



Medidas gerais:

Corrigir factores de risco: hipoglicemia, hipotermia, hiperviscosidade (policitemia, hiperleucocitose), hipocalcemia, hipomagnesemia, acidose (manter pH < 7,25 e BE > -12);

Minimizar estímulos, sedação e analgesia (morfina/ fentanyl, midazolam), curarização com vecurônio ou rocurônio se sedação ineficaz, usar escala de dor e sedação N-PASS;

Algaliação

Sonda orogástrica, pausa alimentar, ponderar profilaxia de úlcera gástrica de stress, alimentação trófica após estabilização;

Acessos vasculares: arterial e venoso(s).



Controlo hemodinâmico:

Manter normovolémia; manter hemoglobina ≥ 15 g/dl;

Carga hídrica inicial 40-60 ml/kg/dia (glicose com cálcio ou NPT), posterior adequação ao estado hemodinâmico

Diuréticos (furosemida) se balanço positivo (manter diurese 1-2 ml/kg/h)

Manter PAM: 45-55 mmHg e PA sistólica 50-70 mmHg (monitorizar TA's invasivas)

Se necessário usar expansores de volume (SF 10-20 ml/kg em 30'); Albumina 5% (1 g/kg) (manter albumina sérica > 25 g/dl)

Se necessário agentes vasopressores com apoio ecocardiográfico seriado:

Dopamina: 2,5 – 20 mcg/kg/min

Dobutamina: 5-20 mcg/kg/min

Milrinona: Doses: Carga- 50 µg/kg ev em 60 min, manutenção 0.33-1 µg/kg/min 24-72 h. A associação dopamina + milrinona poderá ter benefícios em relação à associação dopamina + dobutamina nos casos em que haja disfunção ventricular associada a HTP.

Adrenalina: 0,05-2 mcg/kg/min

Noradrenalina: 0,5-2 mcg/kg/min

Edição n.º 1 / ano
ou
Revisão n.º n /ano

Categoria: 1 - Ap ou Sistema
2 – clínico, técnico, ou terapêutico

Aprovado em

/ /

Validade até:

/ /

	Consenso Clínico HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO RECÉM-NASCIDO	15 Código ----- Pág. / 27
--	--	---



Oxigenação e ventilação:

Usar oximetria de pulso pré e pós ductal e manter sat pré-ductal > 90%
 Oxigênio (por sonda nasolabial, cânulas nasais, campânula, nos casos menos graves)
 Se necessário ventilação mecânica: convencional ou de VAFO, com FiO₂ a 100% inicialmente e reduzir logo que possível
 Manter PaO₂ 50-90 mmHg (saturação pré-ductal > 90%). Inicialmente tentar obter uma PaCO₂ 40-45 mmHg e posteriormente permitir PaCO₂ 40 -60 mmHg
 Adequar a estratégia ventilatória à patologia pulmonar; se necessidade de pressões inspiratórias > 28-30 cmH₂O na VC, optar por VAFO.

Manter índice de oxigenação < 10

IO > 15 - eventual mudança de estratégia ventilatória e transferência para unidade nível III, com possibilidade de terapêutica com iNO .

IO ≥ 25 - deve ser iniciado NOi a 20 ppm (ver esquema de iNO anexo). Pensar em ECMO e transferir para centro com disponibilidade de ECMO, após falência do NOi , VAFO e outros vasodilatadores pulmonares.

Ausência de resposta a iNO 20 ppm, ou resposta insuficiente, associar um ou mais vasodilatadores pulmonares:

1 – **Iloprost** : 0,25 – 2 mcg/kg por inalação (doente ventilado) ou nebulização (doente em ventilação espontânea), administrado durante 5 - 10 minutos, cada 2 – 8 horas. O iloprost pode ser administrado via endotraqueal juntamente com iNO na HTP de difícil controle.

2 – **Milrinona**: vasodilatador pulmonar de eleição na presença de disfunção ventricular esquerda. O efeito da milrinona pode ser aditivo ao do iloprost inalado e complementar ao iNO. Carga- 50 µg/kg ev em 60 min, manutenção 0.33-1 µg/kg/min 24-72 h. Pelo risco de hipotensão sistêmica deve ser associado a agentes vasopressores.

3 - **Sildenafil** : pode ser associado a iNO para facilitar o desmame deste. Dose **oral**: 0,5mg/Kg/dose q6h, via oral, até máx 2mg/Kg/dose q6h. Sildenafil **endovenoso** apresenta risco de hipotensão sistêmica (carga: 0,4 mg administrado lentamente durante 3 horas, seguido de manutenção 0,07 mg/kg/hora).

4- **Bosentan** : A experiência com o uso no RN é escassa. Tem sido utilizado em casos de HTPPRN refractária associada a hérnia diafragmática congênita, displasia broncopulmonar e cardiopatias congênitas. Dose 1-2 mg/Kg duas vezes por dia (sonda orogástrica).

5 - **Epoprostenol**, experiência escassa no RN, requer perfusão contínua devido à sua curta semi-vida (< 6 minutos) e na criança e adulto associou-se a vários efeitos secundários indesejáveis, incluindo cefaleias, dores, eritema cutâneo, trombocitopenia e hipotensão sistêmica . A interrupção da perfusão pode causar rápido aumento da resistência vascular pulmonar, colapso hemodinâmico e morte. As doses descritas variam, sendo de 4 – 40 ng/kg/minuto, e.v., sugerindo-se iniciar com dosagens mais baixas e aumentar de acordo com a resposta do doente. As doses mais altas associam-se a elevado risco de hipotensão sistêmica, pelo que a pressão arterial deve estar monitorizada.

IO ≥ 40, após terapêutica otimizada, iniciar ECMO

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / / Validade até: / /
--	--	--

	Consenso Clínico HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO RECÉM-NASCIDO	16 Código ----- Pág. / 27
--	---	---

7. Intervenientes

Graça Gonçalves – Serviço de Neonatologia, HPP dos Lusíadas, Lisboa. E-mail: xistogoncalves@netcabo.pt

Álvaro Birne – Hospital da Luz. E-mail: alvarobirne@netcabo.pt

Fernando Chaves – Serviço de Neonatologia, Hospital Dona Estefânia, Lisboa. E-mail: f.macedochaves@sapo.pt

Gonçalo Santos – Serviço de Neonatologia, Maternidade Dr Alfredo da Costa, Lisboa. E-mail: goncalo_cassiano@yahoo.com

Elisa Proença – Serviço de Neonatologia, Centro Hospitalar do Porto, Porto. E-mail: elisa.eug.proenca@gmail.com

Gustavo Rocha – Serviço de Neonatologia, Hospital de São João, Porto. E-mail: gusrocha@sapo.pt

Maria João Baptista – Serviço de Cardiologia Pediátrica, Hospital de São João, Porto. E-mail: baptista.mariajoao@gmail.com

8. Organização : **Secção de Neonatologia da SPP**

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / / /
		Validade até: / / /

9. Classificação de níveis de evidência:

Foram utilizados os Graus de Recomendação e os Níveis de Evidência explicitados nas Tabelas 1 e 2, adotados pela Seção de Neonatologia da SPP e pela Direção Geral de Saúde.

Tabela 1: Graus de Recomendação

Grau de recomendação	Descritivo
Grau I	Existem evidências e/ou consenso geral de que determinado procedimento/tratamento é benéfico, útil e eficaz.
Grau II	Existem evidências contraditórias e/ou divergência de opiniões sobre a utilidade/eficácia de determinado tratamento ou procedimento.
Grau IIa	Evidências/opinião majoritariamente a favor da utilidade/eficácia.
Grau IIb	Utilidade/eficácia pouco comprovada pelas evidências/opinião.
Grau III	Existem evidências e/ou consenso geral de que determinado procedimento/tratamento não é benéfico/ eficaz e poderá ser em certas situações prejudicial.

Fonte: adaptado e traduzido de www.escardio.org

Tabela 2: Níveis de Evidência

Nível de evidência	Descritivo
A	Informação recolhida a partir de vários ensaios clínicos aleatorizados ou meta-análises.
B	Informação recolhida a partir de um único ensaio clínico aleatorizado ou estudos alargados não aleatorizados.
C	Opinião consensual dos especialistas e/ou pequenos estudos, estudos retrospectivos e registos.

Fonte: adaptado e traduzido de www.escardio.org

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /

	Consenso Clínico HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO RECÉM-NASCIDO	18 Código ----- Pág. / 27
--	---	--

10. Abreviaturas

HTPPRN – hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido

HTP – hipertensão pulmonar

RN – recém-nascido

NO – óxido nítrico

NOi – óxido nítrico inalado

RVP - resistência vascular pulmonar

VC – ventilação convencional

VAFO – ventilação por alta frequência oscilatória

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /

	Consenso Clínico HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO RECÉM-NASCIDO	19 Código ----- Pág. / 27
--	---	------------------------------------

11. Referências

- 1 – Cabral J, Belik J. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: recent advances in pathophysiology and treatment. *J Pediatr (Rio J)* 2013; 89: 226-42.
- 2 – Teng R, Wu T. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Formos Med Assoc* 2013; 112: 177-84.
- 3 – Puthiyachirakkal M, Mhanna M. Pathofisiology, management, and outcome of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a clinical review. *Frontiers in Pediatrics* 2013; 1: 1–6.
- 4 – Jayasree N, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: Mechanisms and treatment. *Seminars in perinatol* 2014; 38: 78-91.
- 5 - Danhaive O, Margossian R, Geva T, Kourembanas S. Pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction in growth restricted, extremely low birth weight neonates. *J Perinatol* 2005; 25: 495-9.
- 6 – Lucas VW, Ginsberg H. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. In: Goldsmith JP, Karotkin EH, editors. *Assisted Ventilation of the Neonate*. 4th edition. Philadelphia: Saunders; 2003, p 398 – 403.
- 7 – Kumar VH, Hutchison AA, Lakshminrusimha S, Morin FC 3rd, Wynn RJ, Ryan RM. Characteristics of pulmonary hypertension in preterm neonates. *J Perinatol* 2007; 27: 214-19.
- 8 – Van Meurs KP, Wright LL, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Ball MB, Poole WK, Peritt R, Higgins RD, Oh W, Hudak ML, Laptook AR, Shankaran S, Finer NN, Carlo WA, Kennedy KA, Fridriksson JH, Steinhorn RH, Sokol GM, Konduri GG, Aschner JL, Stoll BJ, D'Angio CT, Stevenson DK; Preemie Inhaled Nitric Oxide Study. Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure. *N Engl J Med* 2005; 353: 13-22.
- 9 - Rothstein R, Paris Y, Quizon A. Pulmonary hypertension. *Pediatrics in Review* 2009; 30: 39–46.
- 10 - Rocha G, Baptista MJ, Guimarães H. Persistent pulmonary hypertension of non cardiac cause in a neonatal intensive care unit 2012:818971. doi: 10.1155/2012/818971.
- 11 – Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. In: Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, eds. *Neonatology: Management, Procedures, On-call problems, Diseases, and Drugs*. 25th edition, 2013. Lange, Mc Graw Hill: p 815-22.
- 12 – Landau D, Kapelushnik J, Harush MB, Marks K, Shalev H. Persistent pulmonary hypertension of the newborn associated with severe congenital anemia of various etiologies. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013. ahead of print
- 13 - Rocha G, Flôr-de-Lima F, Soares P, Soares H, Pissarra S, Proença E, Fernandes P, Quintas C, Martins T, Silva A, Guimarães H. Severe pertussis in newborns and young vulnerable infants. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32 :1152-4.
- 14 - Carlo Bellini, Francesco Boccardo, Corradino Campisi, Eugenio Bonioli. Congenital pulmonary lymphangiectasia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2006, 1:43 doi:10.1186/1750-1172-1-43 (<http://www.OJRD.com/content/1/1/43>)
- 15 - Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D34-41. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.029.
- 16 - Greenough A., Khatriwal B. Pulmonary hypertension in the newborn. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2005, 6, pp. 111-116.
- 17 - Konduri GG. New approaches for persistent pulmonary hypertension of newborn. *Clinics in Perinatology*, 2004,31, pp. 591-611.
- 18-Agrawal A, Agrawal R. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Recent advances in the management. *Int J Clin Pediatr*. 2013;2(1):1-11.
- 19 - Rocha G. Hipertensão pulmonar no recém-nascido. *Arq Med* 2011; 25: 16-26.
- 20 - Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. National Pulmonary hypertension centres of the UK and Ireland. *Thorax* 2008; 63:ii1 – ii41.
- 21 - Reynolds EW, Ellington JG, Vranicar M, Bada HS. Brain-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2004;114:1297-304.
- 22 - Vijlbrief DC, Benders MJ, Kemperman H, van Bel F, de Vries WB. B-type natriuretic peptide and rebound during treatment for persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 2012;160:111-5.e1.

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /

	Consenso Clínico HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO RECÉM-NASCIDO	20 Código ----- Pág. / 27
--	---	---

- 23 - Baptista M.J. · Rocha G. · Clemente F. · Azevedo L.F. · Tibboel D. · Leite-Moreira A.F. · Guimarães H. · Areias J.C. · Correia-Pinto J. N-Terminal-pro-B Type Natriuretic Peptide as a Useful Tool to Evaluate Pulmonary Hypertension and Cardiac Function in CDH Infants. *Neonatology* 2008;94:22–30.
- 24 - Steinhorn HR. Neonatal Pulmonary hypertension. *Pediatr Crit Care Med*; 11(2Suppl):S79-S84.
- 25 - Konduri G. Advances in the Diagnosis and Management of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN). *Pediatr Clin North Am*. 2009; 56: 579-600.
- 26 - Persistent pulmonary hypertension of the newborn. 2013 UptoDate. www.uptodate.com
- 27 - Steinhorn RH et al. *Medscape Apr* 2013. <http://emedicine.medscape.com/article/898437>
- 28 – Gonçalves G, Birne A, Chaves F. Hipertensão pulmonar e terapêutica com óxido nítrico. In: Consensos Nacionais em Neonatologia 2004. Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria. Angelini Farmacêutica: P 89-95
- 29 - Abman SH. Recent advances in the pathogenesis and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Neonatology* 2007;91:283-90.
- 30 – Reiss I, Schaible T, van den Hout L, Capolupo I, Allegaert K, van Heijst A, Gorett Silva M, Greenough A, Tibboel D; CDH EURO Consortium. Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH EURO Consortium consensus. *Neonatology*. 2010;98(4):354-64.
- 31 - Writing Group of the ASE in collaboration with the EAE and AEPC. Targeted neonatal echocardiography in the Neonatal Intensive Unit Care: Practice Guidelines and Recommendations for Training. *European Journal of Echocardiography* 2011;12-715-36.
- 32 - Tourneux P, Rakza T, Bouissou A, Krim G, Stoerme L. Pulmonary circulatory effects of norepinephrine in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 2008;153:345-9.
- 33 - Hawkins A, Tulloh R. Treatment pf pediatric hypertension. *Vascular Health and Risk Management* 2009;5:509-24.
- 34- Kelly LK, Porta NF, Goodman DM, Carrol C, Steinhorn RH. Inhaled prostacyclin for term infants with persistente pulmonar hypertension refractory to inhaled nitric oxide. *J Pediatr* 2002;141-830-2.
- 35 – Meakin GH. Neuromuscular blocking drugs in infants and children. *Continuing Education in Anesthesia. Critical Care & Pain*: 2007: 7: 143-7.
- 36 - Macrae DJ, Field D, Mercier JC, Møller J, Stiris T, Biban P, Cornick P, Goldman A, Göthberg S, Gustafsson LE, Hammer J, Lönnqvist PA, Sanchez-Luna M, Sedin G, Subhedar N. Inhaled nitric oxide therapy in neonates and children: reaching a European consensus. *Intensive Care Med* 2004 ;30: 372-80.
- 37 - Kinsella JP, Cutter GR, Walsh WF, Gerstmann DR, Bose CL, Hart C, Sekar KC, Auten RL, Bhutani VK, Gerdes JS, George TN, Southgate WM, Carriedo H, Couser RJ, Mammel MC, Hall DC, Pappagallo M, Sardesai S, Strain JD, Baier M, Abman SH. Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. *N Engl J Med* 2006;355: 354-64.
- 38 - Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 18;(4):CD000399. Revisto em 2007 e 2009
- 39 - Bloch KD, Ichinose F, Roberts JD Jr, Zapol WM Inhaled NO as a therapeutic agent. *Cardiovasc Res* 2007;75:339-48.
- 40 - Steinhorn RH. Nitric oxide and beyond: new insights and therapies for pulmonary hypertension. *J Perinatol* 2008; 28 Suppl 3:S67-71.
- 41 - Kinsella JP. Inhaled nitric oxide in the term newborn. *Early Hum Dev* 2008; 84:709-16.
- 42 - Soll RF. Current trials in the treatment of respiratory failure in preterm infants. *Neonatology* 2009; 95: 368-72.
- 43 - DiBlasi RM, Myers TR, Hess DR. Evidence-based clinical practice guideline: inhaled nitric oxide for neonates with acute hypoxic respiratory failure. *Respir Care* 2010; 55:1717-45.
- 44 - Askie LM, Ballard RA, Cutter G, Dani C, Elbourne D, Field D, Hascoet JM, Hibbs AM, Kinsella JP, Mercier JC, Rich W, Schreiber MD, Srisuparp P, Subhedar NV, Van Meurs KP, Voysey M, Barrington K, Ehrenkranz RA, Finer N; Meta-Analysis of Preterm Patients on inhaled Nitric Oxide (MAPPiNO) Collaboration. Inhaled nitric oxide in preterm infants: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *BMC Pediatr* 2010; 10:15. doi: 10.1186/1471-2431-10-15.

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / / Validade até: / /
--	--	--

	Consenso Clínico HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO RECÉM-NASCIDO	21 Código ----- Pág. / 27
--	---	---

45 - Cole FS, Alleyne C, Barks JD, Boyle RJ, Carroll JL, Dokken D, Edwards WH, Georgieff M, Gregory K, Johnston MV, Kramer M, Mitchell C, Neu J, Pursley DM, Robinson WM, Rowitch DH. NIH Consensus Development Conference statement: inhaled nitric-oxide therapy for premature infants. *Pediatrics* 2011; 127: 363-9.

46 – Abman SH, Kinsella JP, Rosenzweig EB, Krishnan U, Kulik T, Mullen M, Wessel DL, Steinhorn R, Adatia I, Hanna B, Feinstein J, Fineman J, Raj U, Humpl T; Pediatric Pulmonary Hypertension Network (PPHNet). Implications of the U.S. Food and Drug Administration warning against the use of sildenafil for the treatment of pediatric pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Mar 15;187(6):572-5. doi: 10.1164/rccm.201210-1928PP.

47 - Evidence based Guideline BlueCross Blue Shield 9/2012. www.bcbsnc.com/assets/services/public/pdfs/medicalpolicy/inhaled_nitric_oxide.pdf

48 - Peliowski A; Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. - Inhaled nitric oxide use in newborns. *Paediatr Child Health* 2012;17:95-100.

49 - Yaseen H, Darwich M, Hamdy H. Is sildenafil an effective therapy in the management of persistent pulmonary hypertension? *J Clin Neonatol*. 2012 ; 1: 171–5.

50 - Lacovidou N, Syggelou A, Fanos V, Xanthos T. The use of sildenafil in the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a review of the literature. *Curr Pharm Des* 2012;18:3034-45.

51 - McNamara PJ, Shivananda SP, Sahni M, Freeman D, Taddio A. Pharmacology of milrinone in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn and suboptimal response to inhaled nitric oxide. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14:74-84.

52 - McNamara PJ, Laique F, Muang-In S, Whyte HE. Milrinone improves oxygenation in neonates with severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Crit Care* 2006;21:217-22.

53 – Takaoka S, Faul JL, Doyle R. Current therapies for pulmonary arterial hypertension. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 11: 137 – 48.

54 – Kelly LK, Porta NF, Goodman DM, Carroll CL, Steinhorn RH. Inhaled prostacyclin for term infants with persistent pulmonary hypertension refractory to inhaled nitric oxide. *J Pediatr* 2002; 141: 830 – 2.

55 – Salaam S. Persistent Newborn Pulmonary Hypertension. *Medscape* 2014

56 - Suttner DM, Short BL. Neonatal Respiratory ECLS. In: Annich GM, Lynch WR, Graeme McLaren, Wilson JM, Bartlett RH, eds. *ECMO Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care*, 4th edition. 2012 Extracorporeal Life Support Organization, Ann Arbor, Michigan. Pp225-49.

57 - Lakshminrusimha S, Russel JA, Wedgwood S, Gugino SF, Kazzaz JA, Davis JM et al. Superoxide dismutase improves oxygenation and reduces oxidation in neonatal pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1370 – 7.

58 – Chandrasekar I, Eis A, Konduri GG. Betamethasone attenuates oxidant stress in endothelial cells from fetal lambs with persistent pulmonary hypertension. *Pediatr Res* 2008; 63: 67 – 72.

59 – Konduri GG, Bakhutashvili I, Eis A, Afolayan A. Antenatal betamethasone improves postnatal transition in late preterm lambs with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Res* 2013;73: 621-9.

60 - Ananthakrishnam M, Barr FE, Summar ML, Smith HA, Kaplowitz M, Cunningham G, et al. Citrulline ameliorates chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension in newborn piglets. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009; 297: L506-L511.

61 – Wu TJ, Teng RJ, Yau KIT. Persistent pulmonary hypertension of the newborn treated with magnesium sulfate in premature neonates. *Pediatrics* 1995;96: 472-4.

62 - Ho JJ, Rasa G. Magnesium sulfate for persistent pulmonary hypertension of the newborn. [Cochrane Database Syst Rev](http://www.cochrane.org/CD005588). 2007 Jul 18;(3):CD005588.

63 – Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. In: Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, eds. *Neonatology, Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases and Drugs*. 7th edition. McGraw-Hill Education, Lange, New York. p815-22.

64 – Wu TJ, Teng RJ, Tsou KI. Persistent pulmonary hypertension of the newborn treated with magnesium sulfate in premature neonates. *Pediatrics* 1995;96: 472-4.

65 - Lapointe A, Barrington KJ. Pulmonary hypertension and the asphyxiated newborn. *J Pediatr* 2011; 158: e19-e24.

66 – Konduri GG, Garcia DC, Kazzi NJ, Shankaran S. Adenosine infusion improves oxygenation in term infants with respiratory failure. *Pediatrics* 1996; 97: 295-300.

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /

	Consenso Clínico HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO RECÉM-NASCIDO	22 Código ----- Pág. / 27
--	---	--

- 67 – Ng C, Franklin O, Vaidya M, Pierce C, Petros A. Adenosine infusion for the mangement of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5:10-3.
- 68 – Motti A, Tissot C, Rimensberger PC, Prina-Rouso A, Aggoun Y, Berner M, Beghetti M, da Cruz E.. Intravenous adenosine for refractory pulmonary hypertension in a low-weight premature newborn: a potential new drug for rescue therapy. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7: 380-2.
- 69 - Rickert V, Haefeli WE, Weiss Pharmacokinetic interaction profile of riociguat, a new soluble guanylate cyclase stimulator, in vitro *J Pulm Pharmacol Ther.* 2014 Mar 21. pii: S1094-5539(14)00032-7. doi: 10.1016/j.pupt.2014.02.004. [Epub ahead of print]
- 70 – Clark Rh, Ursprung RL Walker MW, Ellsbury DL, Spitzer AR. The changing pattern of inhaled nitric oxide use in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2010; 30: 800-4.
- 71 - Kumar P; Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Use of inhaled nitric oxide in preterm infants. *Pediatrics* 2014 ;133: 164-70.
- 72 - Konduri GG, Vohr B, Robertson C. Early inhaled nitric oxide therapy for term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure: neurodevelopmental follow-up. *J Pediatr* 2007; 150: 235 – 40.
- 73 – The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. 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 – 7.
- 74 – Robertson CM, Tyebkhan JM, Hagler ME, Cheung PY, Peliowski A, Etches PC. Late-onset, progressive sensorineural hearing loss after severe neonatal respiratory failure. *Otol Neurotol* 2002; 23: 353 – 6.
- 75 – Lipkin PH, Davidson D, Spivak L, Straube R, Rhines J, Chang CT. Neurodevelopmental and medical outcomes of persistent pulmonary hypertension in term newborns treated with nitric oxide. *J Pediatr* 2002; 140: 306 – 10.

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /

12. Anexos:

Tabela 1 – Factores de risco e condições mais comuns que predis põem a hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido.

Na gestação

obesidade materna pré concepcional
mãe de raça negra ou asiática
arritmia fetal
asma materna
altitude elevada
uso de drogas ilícitas
uso de fármacos anti-inflamatórios (aspirina, ibuprofeno, naproxeno e indometacina maternos, inibem a produção de prostaglandinas e provocam encerramento precoce do canal arterial)
uso de antidepressivos inibidores da recaptação da serotonina
tabagismo
restrição de crescimento intra-uterino
diabetes materna
feto grande para a idade gestacional
gestação pós-termo
prematuridade tardia
líquido amniótico com mecónio
corioamnionite
factores genéticos/familiares

No recém-nascido

síndromes de aspiração: mecónio; sangue; líquido amniótico
hipertensão pulmonar idiopática (remodelação vascular anormal, “pulmão preto”)
doença das membranas hialinas
asfixia
hipoxia
baixo índice de Apgar
hipoplasia pulmonar: hérnia diafragmática congénita; oligoâmnios; lesões ocupando espaço como malformação adenomatóide cística e enfisema lobar congénito

hipoglicemia
hipocalcemia
hipotermia
acidose
pneumotórax, pneumomediastino, enfisema intersticial pulmonar
policitemia/hiperviscosidade, hiperleucocitose
anemia congénita severa
sépsis/ pneumonia
cesariana
taquipneia transitória do recém-nascido (cesariana na ausência de trabalho de parto associa-se a maior incidência de HTPPRN)
cardiopatia congénita, particularmente drenagem venosa pulmonar anómala total, síndrome do coração esquerdo hipoplásico, insuficiência tricúspide transitória (isquemia transitória do miocárdio), coartação da aorta, estenose aórtica crítica, anomalia de Ebstein, transposição das grandes artérias, fibroelastose endocárdica, defeito dos coxões endocárdicos)
malformações arterio-venosas cerebrais: o momento da apresentação clínica varia e depende do volume de sangue que atravessa a malformação sem irrigar o parênquima cerebral e retorna ao coração com a consequente sobrecarga das cavidades direitas; durante o período neonatal, os sinais clínicos mais freqüentes são secundários a insuficiência cardíaca congestiva e HTPPRN

displasia alvéolo-capilar
defeitos hereditários do surfactante
linfangiomatose pulmonar congénita
displasia broncopulmonar
doenças do sistema nervoso central, doenças neuromusculares, obstrução das vias aéreas superiores

Adaptado de Rothstein R et al⁹ e referências 1-4, 10-14

Edição n.º 1 / ano
ou
Revisão n.º n /ano

Categoria: 1 - Ap ou Sistema
2 – clínico, técnico, ou terapêutico

Aprovado em
/ /
Validade até:
/ /

Tabela 2 – Avaliação diagnóstica na HTPPRN.

Investigação	Comentários
Radiografia de tórax	Pode mostrar aumento das câmaras cardíacas ou artéria pulmonar; pulmão hipoperfundido; doença parenquimatosa pulmonar, hérnia diafragmática congênita. Permite excluir diagnósticos alternativos como pneumotorax e pneumopericárdio.
TAC, RMN torácicas	Podem ser justificados na necessidade de esclarecer patologia pulmonar: pneumonia; proteinose alveolar congênita; displasia alvéolo-capilar; linfangiomatose pulmonar. O angioTAC poderá ser útil na avaliação de anomalias cardiovasculares, quando não totalmente esclarecidas por ecocardiograma, nomeadamente as drenagens venosas pulmonares anômalas com obstrução e malformações vasculares. A RMN cardíaca dá boa visualização do ventrículo direito e defeitos cardíacos congénitos; e da circulação pulmonar com angiografia.
Ecocardiograma	Exame de rastreio e avaliação de eleição; permite o diagnóstico diferencial entre HTPPRN e cardiopatia cianótica; avalia função ventricular e resposta a agentes inotrópicos e permite avaliação seriada do doente. Na HTPPRN mostra: <i>shunt</i> direito-esquerdo ou bidireccional através do <i>foramen ovale</i> e/ou canal arterial; pressão elevada na artéria pulmonar (> 75% da pressão sistémica); septo auricular abaulado para a aurícula esquerda; insuficiência tricúspide; dilatação do ventrículo direito com desvio do septo; aumento da razão fase de pré-ejecção ventricular direita/ ejeção ventricular direita; função miocárdica deprimida. Exame necessário na canulação para ECMO e avaliação seriada da função miocárdica enquanto em ECMO.
Ecografia abdominal	Na suspeita de doença hepática ou hipertensão portal.
Ecografia transfontanelar	Hemorragia intra-periventricular; malformação arterio-venosa; enfarte; avaliação pré-ECMO
Electrocardiograma	Habitualmente não necessário. Pode demonstrar hipertrofia do ventrículo direito.
Cateterismo cardíaco	Pode, em situações excepcionais e muito pontuais, ser necessária a sua realização para excluir a existência de cardiopatia congénita. Este método permite avaliar a pressão na artéria pulmonar, resistência vascular pulmonar, débito cardíaco e saturações de oxigénio. Permite, também, estudos de vasoreactividade pulmonar aguda.
Gases do sangue arterial	Mostra tipicamente diminuição na PaO ₂ . Uma diferença > 10-15 mmHg entre a PaO ₂ pré (radial direita) e pós ductal (artéria umbilical) é considerada sugestiva de HTPPRN.
Oximetria diferencial	Na presença de <i>shunt</i> direito-esquerdo através do canal arterial, a monitorização simultânea da saturação pré e pós ductal mostrando uma diferença > 5%-10% é um indicador sugestivo de HTPPRN. Quando o <i>shunt</i> é predominante ao nível auricular, ou o canal arterial não está patente, esta diferença na oximetria não existe, pelo que a sua ausência não exclui HTPPRN.
Teste da hiperventilação	A HTPPRN deve ser considerada quando ocorre uma significativa melhoria na oxigenação (PaO ₂ aumenta > 30 mmHg) durante um período de hiperventilação (diminuição da PaCO ₂ e aumento do pH para ≥ 7,55). A hiperventilação diminui a resistência vascular pulmonar, diminui o <i>shunt</i> direito-esquerdo e aumenta a PaO ₂ . Este teste é útil para diferenciar HTPPRN de cardiopatia cianótica, na qual a resposta é mínima ou ausente. Este teste não deve ser efectuado por período superior a 10 minutos, particularmente no recém-nascido pré-termo.
Estudo sanguíneo	Essencial para avaliação geral do doente e, se indicado, para excluir doenças do tecido conjuntivo, HTPPRN associada a doença sistémica e/ou infecção por VIH: hemograma (é frequente trombocitopenia cuja especificidade é desconhecida) e bioquímica (glicose, ionograma, cálcio, fósforo, magnésio, funções renal e hepática, lesão hepática, lactato); estudo da coagulação; proteína C reactiva, hemocultura; BNP rastreio auto-imune se justificado, incluindo anticorpos anti-centrómero, anti-SCL70 e UIRNP e anti-fosfolipídicos. Estudo genético se HTP familiar pode estar indicado: mutações nos genes BMPR2 (recetor tipo 2 da proteína morfogénica do osso), ALK-1 (activin-like receptor kinase – 1), ENG (endoglin), SMAD (decapentaplegic 9), CAV 1 (caveolin 1) e KCNK3 (potassium channel super-family K3 member-3).

Adaptado de Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland ¹⁹

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /

	Consenso Clínico HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO RECÉM-NASCIDO	25 Código ----- Pág. / 27
--	--	---

Tabela 3 – Critérios de inclusão e exclusão para ECMO

Critérios de inclusão 1) Idade gestacional ≥ 34 semanas 2) Peso ≥ 1800 gramas 3) Falência respiratória, potencialmente reversível, definida por: a) Índice de oxigenação (IO) > 40 por mais de 30 minutos $(IO = Paw \times FiO_2 / PaO_2 \text{ pós-ductal, sendo } Paw = \text{pressão média nas vias aéreas})$ b) $PaO_2 < 50$ mmHg por > 2 horas c) Deterioração aguda com $PaO_2 < 40$ mmHg ou saturação pré-ductal $< 80\%$ Nota: quando o IO > 25, com terapêutica otimizada, o doente deve ser tratado num centro com ECMO, para que esta técnica possa ser iniciada se houver deterioração do estado clínico 4) Choque e acidose metabólica ($pH < 7,25$ por mais de 2 horas ou com hipotensão) 5) Lactato plasmático > 5 (45 mg/dl), mantido apesar de adequada expansão de volume, suporte inotrópico e vasodilatadores pulmonares	Critérios de exclusão 1) Idade gestacional < 34 semanas 2) Peso < 1800 gramas 3) Ventilação mecânica > 14 dias (pelo risco de lesão pulmonar irreversível) 4) Doença pulmonar não tratável (neoplasia, falência multiorgânica, displasia alvéolo-capilar, proteinose alveolar, hipoplasia pulmonar severa). Nota: em casos particulares, como displasia alvéolo-capilar e proteinose alveolar congênita, o diagnóstico pode só ser confirmado após a entrada em ECMO 5) Hemorragia intra-ventricular grau III e/ou enfarte venoso parenquimatoso 6) Lesão severa e irreversível do SNC ou outro órgão vital (coração, rim, fígado) 7) Asfixia perinatal severa: lesão neurológica severa após ressuscitação (estado estuporoso, flacidez e ausência de reflexos primitivos); lactato > 15 mmol/L; déficit de bases > 30 em duas determinações. 8) Anomalia congênita <i>major</i>, não tratável 9) Ausência de rins (anefria anatômica ou funcional) 10) Cromossomopatia de mau prognóstico 11) Doença metabólica não tratável 12) Sangramento que não seja controlável sob heparina 13) Inacessibilidade vascular 14) Doente com indicação para “não reanimar” 15) Cardiopatia severa inoperável, a menos que seja candidato para transplante 16) PaO_2 pós-ductal < 20 mmHg ≥ 3 horas; $PaO_2 < 10$ mmHg ≥ 1 hora; $pH < 7.0 \geq 1$ hora após o nascimento.
---	---

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /

ILUSTRAÇÃO I

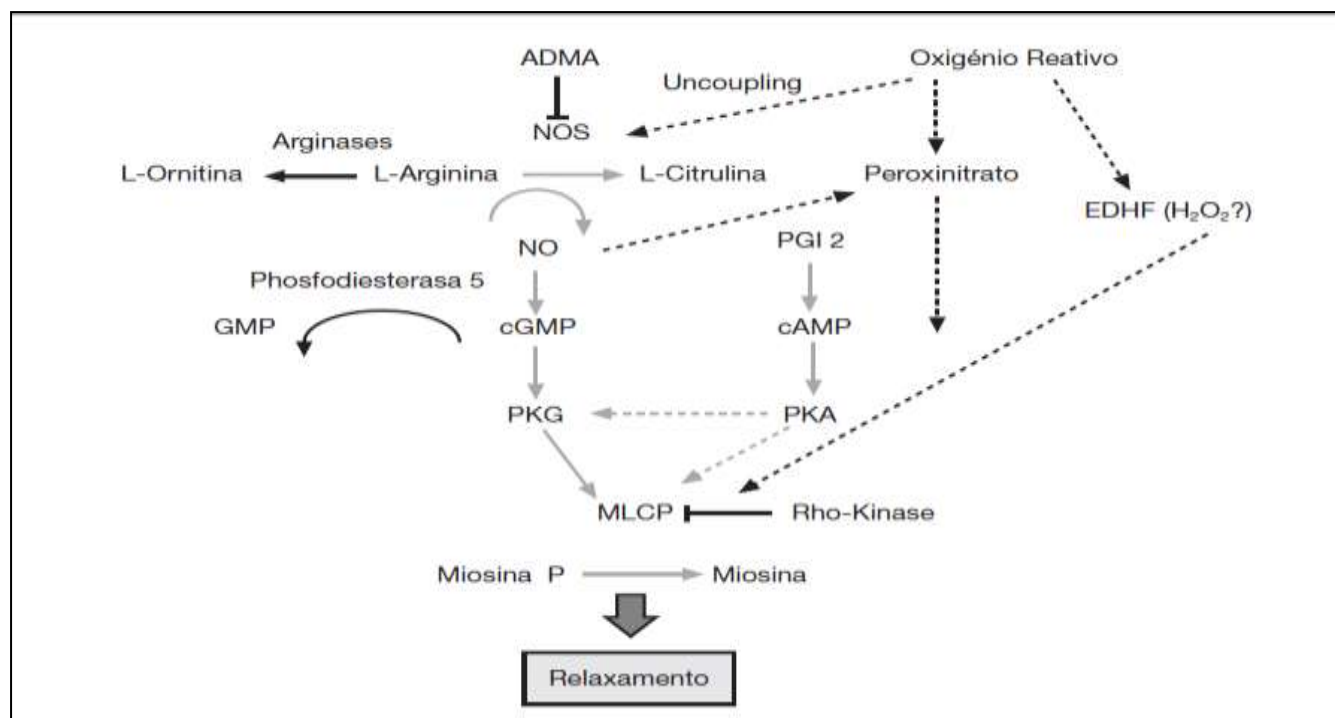


Ilustração 1 - Fatores responsáveis pelo relaxamento da vasculatura pulmonar. ADMA, asymmetric dimethylarginine; cAMP, monofosfato cíclico de adenosina; cGMP, monofosfato cíclico de guanosina; EDHF, fator hiperpolarizante do endotélio; GMP, monofosfato de guanosina; H2O2, peróxido de hidrogênio; PGI, prostaciclina; PKA, quinase da proteína A; PKG, quinase da proteína G; MLCP, fosfatase da miosina de cadeias leves; NOS, sintetase do óxido nítrico.

