

Artigo de revisão

Review article

Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém-Nascido (HPPRN): da etiopatogenia à terapêutica

Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN): etiopathogeny and therapeutics

Sara Magalhães¹
Abílio Reis²

Resumo: A Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN) representa uma das múltiplas formas de hipertensão arterial pulmonar (HAP) presente na idade pediátrica e pode apresentar-se como idiopática ou secundária a uma variedade de patologias. Esta síndrome multifactorial, caracteriza-se pela incapacidade de adaptação da circulação pulmonar fetal às novas condições do pós-parto e é causa de elevada morbilidade. Estima-se a sua prevalência em 1,9 /1000 nados-vivos associada a uma taxa de mortalidade de 10-20%.

A importância epidemiológica, os numerosos casos subdiagnosticados, as graves consequências daí decorrentes e os progressos ultimamente conseguidos na compreensão e gestão clínica da HAP no adulto, motivaram o presente trabalho. Com base na literatura mais recente, pretendeu-se obter um documento orientador da abordagem diagnóstica e terapêutica da HPPRN, útil aos envolvidos nos cuidados de saúde dos recém-nascidos (RN).

Apesar da vasta produção científica dos últimos anos, em, especial no que respeita ao tratamento da hipertensão pulmonar (HP), impõem-se a necessidade de prosseguir com esses estudos nesta classe etária, pois são elevados os riscos do actual panorama de extrapolação de resultados. A aposta no conhecimento mais detalhado da fisiopatologia da entidade, permitirá a formulação de novas opções ou combinações terapêuticas “alvo-dirigidas”, e contribuir significativamente para o aumento da expectativa destes pequenos doentes.

Palavras-chave: Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, hipertensão arterial pulmonar, diagnóstico, tratamento, óxido nítrico, antagonistas dos receptores da endotelina-1, inibidores da PDE-5, análogos da prostaciclina.

Abstract: Persistent Pulmonary hypertension of the newborn is one of the multiple types of arterial pulmonary hypertension (PAH) in the childhood and can present in its idiopathic way or secondary to a variety of diseases. This multifactor syndrome is characterized by the incapacity of adaption of the fetal pulmonary circulation to the new conditions after birth and is cause of high morbidity. The prevalence is estimated in 1,9/1000 live births and related to a mortality rate of 10-20%.

The epidemiologic significance, the elevated number of undiagnosed cases, the serious consequences of that and the latest progresses on the understanding and management of the disease, had promoted this present literature review. With this work we tried to reach a recent view of the disease based on the latest scientific information and obtain a guideline about diagnose and manage of the Persistent pulmonary hypertension of the newborn, useful in the clinical practice of all health teams that work on it.

Besides the extensive scientific production on this area in the latest years, still remains the need of going on discoveries and above all on what is related to the persistence of high pulmonary vascular resistance that causes Persistence pulmonary hypertension of the newborn and whose understanding is still partial and essential to the development of new therapeutic or combined options. The potential reward on overall quality of life as well as long-term survival should be great for this young patients.

¹ Aluna 6º ano profissionalizante mestrado integrado Medicina

² Professor associado convidado, Chefe de Medicina Interna CHPorto - HGSA

Abreviaturas: DAC, displasia alvéolo-capilar; DMH, doença de membranas hialinas; DCC, doença cardíaca congénita, ECMO oxigenação extracorporeal por membrana; HDC, hérnia diafragmática congénita; HPPRN, Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido; HAP, hipertensão arterial pulmonar; IR, insuficiência respiratória; NOi, óxido nítrico inalado; PAP, pressão arterial pulmonar; PAS, pressão arterial sistémica; PVD, pressão ventricular dierita; PAPsist, pressão sistólica na artéria pulmonar; RN, recém-nascido; RVP, resistência vascular pulmonar; RVS, resistência vascular sistémica; RTP, retinopatia da prematuridade; SAM, síndrome de aspiração de líquido meconial; SDR, síndrome de distress respiratório.

INTRODUÇÃO

A HPPRN foi descrita pela primeira vez por Gersony et al ¹, em 1969, como *Persistent Fetal Circulation (PFC)*. Entretanto, à medida que se alargou o conhecimento nesta área, foram surgindo novos termos com o mesmo significado: *Persistent Transitional Circulation (PTC)*, *Persistent Pulmonary Vascular Obstruction* e *Severe Respiratory Distress Mimicking cyanotic heart disease*.

Actualmente Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido é o conceito usado para designar esta síndrome complexa e multidisciplinar que faz parte integrante do grupo das HAP (Quadro I).

Perante a variedade etiológica da HPPRN, são também múltiplas suas abordagens terapêuticas.

Apesar da natureza parcialmente desconhecida da HPPRN, melhorias na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na redução natural da RVP no pós-parto, têm permitido um maior reconhecimento da doença e desenvolvimento de novas opções terapêuticas com actuação conjunta sobre diferentes alvos, possibilitando não só um efeito sinérgico como também a minimização dos efeitos colaterais. Não obstante aos avanços nos últimos anos, com a descoberta de novas classes e associações de fármacos, é ainda longo o caminho a percorrer para se definir a terapia ideal nestes doentes.

Com base nesta premissa, e na intenção de alertar para as barreiras ético-económicas que têm limitado a realização de estudos cientificamente válidos que suportem a aplicação destes fármacos com segurança neste grupo, foi realizada a presente revisão bibliográfica.

QUADRO I: CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DA HP (DANNA POINT 2008)

1 - Hipertensão arterial pulmonar (HAP)
1.1 Idiopática (HAPI)
1.2 Hereditária (HAPF)
1.2.1 BMPR2
1.2.2 ALK-1, endoglin (com ou sem THH)
1.2.3 Desconhecida
1.3 Induzida por drogas e toxinas
1.4 Associada a
1.4.1 Doenças do Tecido Conjuntivo (DTC)
1.4.2 Infecção HIV
1.4.3 Hipertensão portal (HTPP)
1.4.4 Doenças cardíacas congénitas (DCC)
1.4.5 Shistosomíase
1.4.6 Anemia hemolítica crónica
1.5 HP persistente do RN (HPPRN)
1.6 Doença veno-oclusiva pulmonar e/ou Hemangiomatose capilar pulmonar
2 - HP devida a doença cardíaca esquerda
2.1 Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo
2.2 Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo
2.3 Doença valvular
3 - HP devida a doença pulmonar e/ou hipoxemia
3.1 Doença pulmonar obstrutiva crónica
3.2 Doença intersticial pulmonar
3.3 Outras doenças pulmonares com padrão misto obstrutivo e restritivo
3.4 Patologia respiratória do sono
3.5 Hipoventilação alveolar
3.6 Exposição crónica a alta altitude
3.7 Anomalias do desenvolvimento
4 - HP tromboembólica crónica
5 - HP por mecanismo multifactorial ou desconhecido
5.1 Doenças hematológicas: síndromes mieloproliferativas, esplenectomia
5.2 Doenças sistémicas, sarcoidose, histiocitose pulmonar de células de Langherans, linfangioleiomiomatose, neurofibromatose, vasculites
5.3 Doenças metabólicas: doença do armazenamento do glicogénio, doença de Gaucher, doenças da tiróide
5.4 Outras: obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crónica em hemodiálise compressão dos vasos pulmonares (adenopatia, tumor, mediastinite fibrosante)
ALK-1: Activin receptor-like Kinase 1 gene, THH: telangiectasia hemorrágica hereditária

DEFINIÇÃO

A HPPRN é uma síndrome caracterizado pela presença de *shunt* direito-esquerdo (D-E) através do buraco oval e/ou canal arterial prévios, RVP (resistência vascular pulmonar) elevada e hipoxemia severa, como resultado da falha de adaptação da circulação pulmonar fetal às novas condições do pós-parto.

Trata-se de uma subtipo de HAP, que surge especialmente em recém-nascidos de termo ou pré-termo tardio (≥ 34 semanas) até ao 1 ano de idade. (Quadro I) Esta entidade complexa e pluriforme pode expressar-se como condição transitória neonatal ou manifestar-se de forma permanente e incapacitante por toda a infância.

A HPPRN pode apresentar-se na sua forma idiopática, sem causa precipitante aparente, ou surgir como complicação de patologia subjacente. Apesar da sua origem multifactorial, o mecanismo de manutenção de RVP elevada no pós-parto é ainda incerto. À semelhança do adulto muitos mecanismos fisiopatológicos foram apontados: (1) anomalias estruturais vasculares pulmonares, (2) falência da vasoreactividade endotélio-dependente/independente ou (3) desequilíbrio das forças vasodilatadoras/vasoconstritores que presidem à adaptação.

À semelhança da HAP, a definição hemodinâmica de HPPRN faz-se pela presença de pressão arterial pulmonar média (PAPm) ≥ 25 mmHg em repouso ou ≥ 30 mmHg em exercício, com pressão de encravamento capilar pulmonar ≤ 15 mmHg, encontradas por cateterismo cardíaco direito. (Quadro II)²

Contudo, a sociedade de cardiologistas pediátricos considera o ecocardiograma o meio diagnóstico preferencial na abordagem inicial e monitorização destes doentes, pelo seu carácter não invasivo.

Quadro II: Definição de Hipertensão Pulmonar

		PAPm	PECP
Normal		14	
Limite superior		20	
Hipertensão Pulmonar	Arterial (pré-capilar)	≥ 25	≤ 15
	Venosa (pós-capilar)	≥ 25	≥ 15

Assim são critérios ecocardiográficos de HPPRN³:

- Observação de shunt D-E através de buraco oval e/ou canal arterial
- VRJT> 2,5 m/s, reflectindo a PVD e a PAP ou PAPsist > 1/2 PAS (Doppler)

EPIDEMIOLOGIA

Pelas dificuldades de diagnóstico da HPPRN, não existem dados consensuais em termos epidemiológicos, podendo os valores reais serem sobremodo superiores aos conhecidos.

Ao contrário do adulto com prevalência de HAP na ordem 15/milhão, a HPPRN representa cerca 1,9/1000 e 1-4% das admissões nas UCI neonatais.

Nos E.U.A, 1/3 dos 80.000 RN/ano acometidos por IR está sob risco de desenvolver HPPRN. ⁴

Ao longo dos últimos quinze anos, com a introdução de novas terapias de suporte, em especial oxigenação extracorporeal por membrana (ECMO) e óxido nítrico inalado (NOi) a taxa de mortalidade reduziu significativamente de 40% para <10%. Contudo, a taxa de morbilidade (hemorragias, défices neurológicos, auditivos e visuais) é ainda bastante elevada, rondando os 15-20%.

A aprovação da terapia com NOi, na década de 90 e mais tarde o uso de ECMO motivou não só redução do tempo de internamento e recursos de saúde gastos, como também melhorias na sobrevivência destes doentes. Quando todos os recursos de suporte são usados pode falar-se numa sobrevivência > 85%.⁵

FISIOPATOLOGIA

Durante a vida fetal a circulação faz-se em paralelo através do coração. A presença de RVP elevada com PAP > PAS e *shunt* D-E através do buraco oval e/ou canal arterial, produzem bypass ao pulmão de 85-90% do débito cardíaco proveniente de ambos os ventrículos, sendo que fluxo sanguíneo pulmonar é representado por <10% do débito cardíaco.⁶

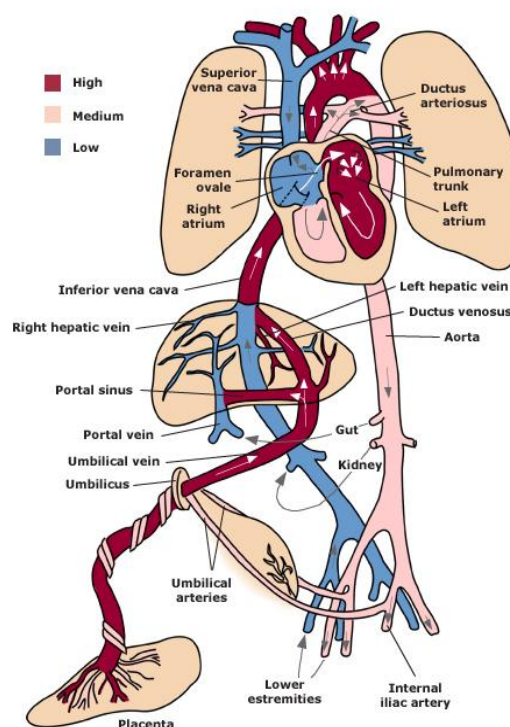


Fig.1 – Diagrama da circulação fetal

O sangue pobre em oxigénio, é conduzido à placenta pelas artérias umbilicais, onde ocorrem as trocas gasosas. Uma vez oxigenado, regressa à veia cava inferior pela veia umbilical e ducto venoso em direcção à aurícula direita. Durante a vida fetal, o estado de hipoxia tecidual pulmonar mantém uma RVP elevada. No momento do nascimento observa-se diminuição da RVP que continua progressivamente nos três meses posteriores, acompanhado por aumento acentuado do fluxo sanguíneo pulmonar e da RVS.⁸ A ventilação rítmica e o aumento da PaO₂

pulmonar, potenciam esta transição. Adicionalmente, a remoção da placenta - leito de baixa resistência, a presença de catecolaminas associadas ao parto, as baixas temperaturas do ambiente extra-uterino que promovem a vasoconstrição periférica e aumento da RVS, enquanto a reabsorção transepitelial do líquido pulmonar fetal e compressão pelo canal de parto levam expansão e preenchimento por ar dos pulmões e diminuição da RVP.⁹ No parto por cesariana, onde as contracções uterinas estão abolidas, o risco de morbilidade respiratória está aumentado pois não há activação destes mecanismos.¹⁰ O encerramento funcional do buraco oval dá-se pelo aumento tensional na aurícula esquerda e aorta em relação à aurícula direita, revertendo o *shunt* na direcção E-D através do canal arterial. Por seu lado, o canal arterial apesar de anatomicamente patente semanas a meses depois do nascimento, encerra funcionalmente no RN de termo nas 24-36h pós-parto. Neste momento estão alcançadas todas as adaptações cardiopulmonares padrão da circulação pós-natal.

PATOGENIA E PATOGÉNESE

Qualquer condição que interfira com os fenómenos de transição no parto pode resultar em HPPRN. Para além dos fenómenos atrás citados, também a célula endotelial e muscular lisa vascular contribuem para estas transições. Os produtos principais destas células intervenientes neste processo são o NO e prostaciclina com acção vasodilatadora e a endotelina-1 e tromboxano, vasoconstritores. No entanto outros genes e seus produtos foram identificados como estando envolvidos na patogenia da HPPRN: prostaciclina sintetase, transportadores da serotonina (5-HTT), receptores da serotonina (5-HT2B), elastases da serina, canais de potássio controlados por voltagem (Kv), enzima conversora da angiotensina (ECA),

factor de crescimento endotelial (VGFE), carbamoil fosfato sintetase e inibidor do activador do plasminogénio tipo-1 (PAI-1).¹¹

Assim a HPPRN parece resultar do desequilíbrio entre factores mecânicos, físicos, humorais e genéticos, responsáveis pela regulação fisiológica do tónus vascular pulmonar, no pós-parto e que condicionam balanço favorável da acção vasoconstritora e persistência de RVP elevada no RN. É sobre alguns destes factores que actuam os agentes farmacológicos já desenvolvidos e incidem as principais linhas de investigação científica para esta área.

CLASSIFICAÇÃO DA HPPRN

Das várias tentativas de classificação da HPPRN que foram surgindo ao longo dos anos a de Geggel & Reid¹² é a mais consensual e baseia-se em alterações vasculares pulmonares capazes de contribuir para manutenção de RVP elevada:

1. Má-adaptação: apesar do desenvolvimento estrutural vascular normal, mantêm-se um estado de vasoconstrição funcional activa, por acção de substâncias vasoconstritoras libertadas em resposta a condições perinatais adversas: são exemplos de situações que causam vasoconstrição pulmonar transitória, a hipoxia, hipoventilação por depressão do SNC (hipotermia, hipoglicemia) hipocalcemia e síndromes de hiperviscosidade. Outras como a infecção, sépsis, pneumonia (*Streptococcus* β -hemolítico tipo B), síndrome de *distress* respiratório (SDR), doenças do parênquima pulmonar e síndromes de aspiração perinatal podem causar um estado de vasoconstrição persistente.

Consiste na classe mais comum de HPPRN, 5%¹³, associada à síndrome de aspiração de mecónio (SAM).

Trata-se em geral, de um má-adaptação reversível e encerra bom prognóstico.

2. Desenvolvimento anômalo: caracteriza-se por uma diminuição fixa do lúmen vascular pulmonar provocada por alterações nas três camadas das artérias e arteríolas vasculares: (1) hiperplasia da íntima (2) hipertrofia da camada muscular média (3) proliferação da adventícia e neomuscularização pré-acinar e intra-acinar.¹⁴ Este processo chamado *remodeling* vascular parece ser secundário a condições de hipoxia crónica, hiperperfusão pulmonar ou de hipertensão pulmonar venosa aumentada (retorno venoso completo anômalo, lesões que interrompem o fluxo de saída cardíaco esquerdo), *in utero*. Encontra-se geralmente associada a condições de insuficiência placentária, gestação pós-termo, encerramento *in utero* do canal arterial como sucede com a utilização de anti-inflamatórios não-esteróides (AINES)¹⁵ e inibidores selectivos da recaptação da serotonina (ISSRs)¹⁶ durante a 2ª metade da gravidez.

Contudo, muitas vezes não parece existir qualquer condição subjacente ao fenómeno de *remodeling*- HPPRN idiopática.

É a segunda causa mais comum de HPPRN e está associado a mau prognóstico por se tratar de uma alteração vascular na maioria dos casos irreversível com resposta mínima ou ausente aos vasodilatadores.

3. Subdesenvolvimento da árvore vascular pulmonar: presente nas síndromes de pulmões hipoplásicos (Síndrome de Potter, oligohidrâmnios, DAC) e lesões ocupando-espaço torácico (hérnia diafragmática congénita (HDC), formação adenomatóide quística) nos quais existe redução da área vascular pulmonar total, por interrupção gestacional da vasculo/angiogénese. Nestas situações, há uma elevação fixa da RVP, refractária ao tratamento com vasodilatadores. Esta classe é detentora do maior risco de mortalidade.

FACTORES DE RISCO

Têm sido identificados alguns factores de risco potencialmente favorecedores da instalação de HPPRN. (**Quadro III**)

Quadro III: factores de risco potenciais na HPPRN⁵⁹

Mãe:	1. Infecção perinatal em especial por <i>Streptococcus</i> β-hemolítico grupo B 2. Uso de AINES e/ou ISRSs (risco 6 vezes superior) 3. Idade avançada 4. Raça negra ou asiática 5. $20 < \text{IMC pré-gravídico} > 27 \text{ kg/m}^2$ 6. Asma 7. Pré-eclâmpsia 8. Diabetes mellitus
RN:	1. Sexo masculino 2. Gestação gemelar monócórionica 3. Parto por cesariana (risco 7 vezes superior) 4. Idade gestacional (34-37 semanas ou > 41 semanas) 5. Peso ($>$ Percentil 90) 6. Cirurgia para correcção de doença cardíaca congénita (DCC)

A detecção e eliminação destes riscos, durante o acompanhamento pré e perinatal, são fundamentais para a prevenção da HPPRN.

QUADRO CLÍNICO E INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA³

A grande maioria dos RN com HPPRN, ou em risco de a desenvolver, apresenta um quadro de IR progressiva, com início ou agravamento nas primeiras doze horas pós-parto ou pós cirurgia cardíaca.

A presença de gemidos, retracções mínimas, taquipneia e hiperinsuflação torácica são achados frequentes

São também comuns e sinais de gravidade a presença de: S₂ hiperfonético no ápex, click

pré-sistólico, murmúrio de ejeção mesossistólico, *lift* paraesternal esquerda, onda “a” jugular proeminente, sopro holossistólico de regurgitação tricúspide, fígado pulsátil e refluxo hepatojugular.

Na auscultação pulmonar podem encontrar-se sinais que fazem presumir uma patologia pulmonar subjacente (SAM, pneumonia, ...).

Diagnóstico diferencial

Sempre que o RN apresenta cianose intensa e hipoxemia refractária à administração de FiO₂ 100%, deve ser descartada a existência de HPPRN tendo presente todas as outras causas subjacentes a que pode estar associada e tentar a sua reversão.

Exames auxiliares de diagnóstico e achados patológicos clássicos:

Hemograma com contagem total de células: excluir policitemia e síndrome de hiperviscosidade, leucocitose por sépsis ou pneumonia, trombocitopenia por SAM e asfixia.

Bioquímica: excluir hipocalcemia, hipomagnesemia, hipoglicemia

Hemocultura: excluir sépsis

Doseamento do péptido natriurético auricular (BNP) – sinal indirecto de aumento do ventrículo direito e forte predictor da sobrevivência está quase sempre elevado, na HPPRN.¹⁷ valores normais excluem praticamente o diagnóstico de HPPRN. Doseamento de troponina cardíaca T – predictor de fraco prognóstico por isquemia.

Oximetria de pulso pré e pós ductal (mão

direita/membro inferior): Pela fraca utilidade diagnóstica estes testes apenas se realizam na indisponibilidade de ecocardiograma, no entanto é importante para monitorizar a resposta ao tratamento. Se a diferença de SaO₂ entre os dois locais for > 5%, pode presumir-se shunt extrapulmonar D-E ao nível do canal arterial.¹⁸ Contudo, a sua ausência não exclui HPPRN podendo o shunt realizar-se a nível do buraco oval.

Teste de hiperoxia-hiperventilação:

Ventilação mecânica com FiO₂ 100% e hiperventilação (100-150 cpm) durante 5-10 minutos.

A análise da PaCO₂ e de PaO₂ são diferenciais:

1. PaO₂ aumenta para valores > 100 mmHg mesmo sem hiperventilar – doença parenquimatosa presumível
2. PaO₂ aumenta apenas quando a PaCO₂ alcança valores < 25 mmHg – presumível HPPRN
3. Nenhum aumento da PaO₂ apesar da hiperventilação – presumível doença cardíaca cianótica congénita (DCC) ou HP fixa e severa.

A monitorização deve ser atenta pelos riscos de vasoconstrição cerebral excessiva, volutrauma e diminuição do output cardíaco por aumento acentuado da pressão intra-torácica.

Gasimetria: em geral, a hipoxia está presente mesmo quando submetida sujeito a oxigenoterapia. A PaCO₂ geralmente está dentro da faixa normal, a menos que haja doença parenquimatosa subjacente. Esta avaliação deve ser realizada inicial e repetidamente durante o tratamento, por isso é conveniente a colocação de linhas arteriais (artéria radial e artéria umbilical).

Raio X de tórax: Na HPPRN idiopática o Raio-X é normal – “*Black Lung*”. Nas outras situações serve como complemento do exame físico para despiste de doença pulmonar subjacente (SAM, pneumonia, HDC). Hipovascularização periférica, dilatação da artéria pulmonar e aumento do ventrículo direito, podem estar presentes.

ECG: Pode mostrar sinais de dilatação e/ou hipertrofia auricular/ventricular direita, desvio do eixo do complexo QRS para a direita e sinais de sobrecarga/isquemia miocárdica.

Ecocardiograma: geralmente é o meio auxiliar de diagnóstico usado após obtenção de história clínica e exame físico suspeitos.

Este exame permite a visualização directa de Shunt D-E ou bidireccional através do buraco oval e/ou canal arterial, dilatação das cavidades direitas, desvio direito do septo e identificação de possível DCC. Com doppler podem obter-se estimativas da PAP e PVD através da VRJT e parâmetros de funcionalidade (Índice Cardíaco, IC) que nos permitem inferir acerca das repercussões da HAP. O derrame pericárdico é um forte predictor de mortalidade.

História clínica, exame físico e factores de risco suspeitos, adicionais ao ecocardiograma, em geral são suficientes para o diagnóstico de HPPRN. Contudo, em situações de dúvida concordância entre estes parâmetros, apenas o cateterismo cardíaco direito possui capacidade de confirmação diagnóstica.

Cateterização cardíaca: método invasivo considerado padrão no diagnóstico definitivo de HPPRN. A sua realização implica a ponderação dos riscos/benefícios dele provenientes e permitirá a verdadeira avaliação hemodinâmica (SatO₂ central, medição de pressões nos lados direito e esquerdo do coração permitindo diferenciar entre causas vasculares pulmonares e doença

de coração esquerdo, IC, RVP, PAS e frequência cardíaca.

Os parâmetros de pressão auricular média direita, PAPm e IC parecem reunir fortes evidências preditivas de sobrevivência.¹⁹

Ultrassonografia cranial: pode realizar-se antes de iniciar a terapia com ECMO, para despiste de sangramento intraventricular e áreas de hemorragia ou enfarte periférico.

Outros estudos: as condições graves e emergentes do RN com HPPRN raramente permitem a realização de estudos demorados (TAC/ cintigrafia/ ecocardiograma transesofágico/ RM), testes funcionais (ecocardiograma sob estimulação, consumo máximo de O₂) e/ou invasivos (biópsia pulmonar).

TRATAMENTO

O tratamento tem como objectivo a melhoria dos sintomas e impedimento da progressão da entidade evitando o uso de mais terapias, tempo de hospitalização e tratamentos mais extremos como o transplante pulmonar.

Os procedimentos e tratamentos iniciais são essencialmente de suporte e visam reduzir a relação RVP/RVS, sem alterar o débito cardíaco.

A “regra de ouro” está no equilíbrio entre a invasividade e a efectividade: nos primeiros três dias de vida devem ser evitadas todas as atitudes desnecessárias e mantidas condições ambientais próximas do ambiente fetal.

Manobras de estabilização do RN:

- Correção, se possível, da causa de base da HPPRN
- Estabelecimento de linhas venosas (veia umbilical e femoral poupando as jugulares para possível necessidade de ECMO)

ou administração de agentes inotrópicos e soluções hipertônicas

- Redução do trabalho cardíaco por correcção da: hipotensão, hipotermia, acidose, anemia ($Htc > 40\%$), hipocalcemia, hipomagnesiemia e hiperviscosidade.

- Fluidoterapia: os expansores de volume podem ser usados de forma a manter o débito cardíaco, mas com moderação pelo risco de hipervolemia. Diuréticos no caso aumento sintomático de excesso de volume.

- Suporte inotrópico: a Dopamina constitui o agente de 1ª linha quando há necessidade de aumento do output cardíaco sem fazer alterações no volume. Quando a contractilidade cardíaca está deprimida pode usar-se a Dobutamina

- Oxigenoterapia: Inicialmente usar $FiO_2 100\%$ de forma a manter $SatO_2 > 90\%$. Monitorização contínua e atenta pela tendência de labilidade à oxigenoterapia. A maior afinidade da hemoglobina para o O_2 , no RN, permite a obtenção daquelas saturações com FiO_2 menores que no adulto. Em bebés prematuros deve ter-se especial atenção a este facto para evitar a hiperoxemia persistente e efeito tóxico causando retinopatia transitória da prematuridade) RTP.²⁰ O desmame deve ser programado logo que haja estabilização do RN e deve ser efectuado de forma lenta e gradual. Se for necessária uma resposta mais agressiva de forma a aumentar a disponibilidade de O_2 (SDR, pneumonia, atelectasias,...) podem ser acopladas técnicas de ventilação mecânica adequadas à condição subjacente (HFV, HFVO, CPAP,...) devendo no entanto ser reduzidas ao mínimo, dadas as complicações a ela associadas. (barotrauma, volutrauma, desmame do ventilador).

- Alcalise: Porque a hipoxia e acidemia contribuem para a manutenção da RVP elevada, deve tentar-se manter o pH dentro de valores 7,45-7,5.

O bicarbonato de sódio ($NaHCO_3$) é tipicamente usado para este efeito. Este método é preferido à hiperventilação pelos efeitos nefastos decorrentes da hipocapnia: vasoconstrição excessiva dos vasos cerebrais fortemente associados a défices neurológicos, auditivos e visuais observados no follow-up de doentes que recebem este tratamento. O método combinado: alcalise + hiperventilação, usado no passado, é actualmente desaconselhado, pelas evidências de aumento da necessidade de ECMO.¹

- **Sedação e Analgesia:** A agitação e dissincronia com o ventilador induzem a libertação de catecolaminas que vão contribuir para a manutenção e/ ou aumento da RVP. Os opióides e o fentanil podem ser usados para compensar essas acções. A curarização (Pancurónio) foi associada aosurgimentos de atelectasias, perdas auditivas e aumento do risco de morte²¹ – deve portanto ser evitado.

Tratamento após a estabilização do RN

- **Surfactante Pulmonar:** O surfactante é uma substância produzida nos alvéolos pulmonares que reduz a tensão superficial no final de cada expiração prevenindo assim o colapso alveolar. Existem evidências de que a deficiência de surfactante contribui para a diminuição da complacência pulmonar e aparecimento de atelectasias em alguns doentes com HPPRN. Algumas formas de HPPRN parecem estar associadas à deficiência de surfactante ou à sua inactivação (SAM, sépsis, pneumonia, SDR, DMH).²² Foi demonstrada a redução significativa da necessidade de ECMO, em RN com IR associada a SAM e sépsis, tratados com surfactante, em especial se usado precocemente. Contudo parece ser ineficaz na HPPRN idiopática.²³

O surfactante exógeno encontra-se actualmente aprovado como terapêutica de substituição na DMH e SDR e pontualmente em casos de HPPRN.³⁰

Vasodilatadores pulmonares selectivos

Óxido nítrico inalado (NOi)

O **Óxido nítrico (NO)** para além de potente vasodilatador endógeno desempenha também funções na inibição plaquetária, na remoção de radicais livres, na lise de células tumorais, na libertação de hormonas e na função imunitária. Constitui um produto natural do metabolismo da célula endotelial que utiliza como substrato a L-arginina. Evidências de polimorfismos funcionais da enzima carbamóil fosfato sintetase foram identificadas na HPPRN, levando à redução deste substrato.²⁴ Através da produção de GMPc, activa a proteína guanilatociclase G que promove a saída de Ca^{2+} da célula, ocasionando o relaxamento do músculo liso arterial (fig.2). Quando inalado funciona apenas como vasodilatador arterial e liga-se à hemoglobina, sendo rapidamente convertido em metahemoglobina e peróxido de nitrito (NO_2) - radical tóxico, ficando imediatamente indisponível para a circulação sistémica.²⁵

Foi o primeiro vasodilatador selectivo a ser aprovado e constitui hoje a estaca terapêutica no tratamento de RN com hipoxemia refractária, independentemente da presença ou não de shunt intra-cardíaco.²⁶ Demonstrou reduzir a necessidade de ECMO em 40% mas nenhuma alteração em termos de mortalidade ou tampouco altera os efeitos a longo prazo em termos neurológicos auditivos e visuais.²⁷ Em situações de ausência de resposta ao NOi (30-40%), deve procurar-se a existência de doença parenquimatosa, HDC e/ou DCC.²⁸

Esta terapia parece ser segura a longo prazo: follow-up (1-4 anos) não mostrou efeitos secundários significativos.²⁹ Contudo o potencial efeito hemorrágico em especial em RN pré-termo exige maior investigação.³⁰ Apesar de apresentar custo-eficácia não beneficia de custo-sobrevivência.

O uso do NOi é contra-indicado no tratamento de DCC com obstrução do fluxo de saída cardíaco esquerdo (estenose crítica da aorta, interrupção do arco aórtico, síndrome de hipoplasia ventricular esquerda) e disfunção ventricular esquerda, pelas reduções fatais de débito cardíaco daí decorrentes. Um exame ecocardiográfico e Raio-X de tórax devem sempre preceder a administração de NOi, para excluir estas situações.

Crítérios para administração de NOi:

O índice de Oxigenação (IO) é um parâmetro usado para facilmente aceder ao grau de severidade da hipoxemia destes doentes e guiar o *timing* de iniciação de terapêuticas com o NOi e suporte por ECMO.

$$IO = [MAP \times FiO_2 \div PaO_2] \times 100$$

MAP, *mean airway pressure* é um parâmetro fornecido pelo ventilador.

O tratamento com O_2 está indicado em todos os RN com $IO \geq 25$ conduzindo a melhorias da oxigenação e redução da necessidade de ECMO (excepto em casos de HDC). Foi demonstrado que o seu uso em doentes com hipoxia moderada $15 < IO < 25$ não possui qualquer efeito benéfico. Um $IO > 40$, hipoxia severa constitui critério de iniciação imediata de ECMO.³¹

A expansão e recrutamento pulmonares (HVOF, HFV) potenciam os efeitos dos NOi em doentes com patologia pulmonar associada. A dose inicial apropriada é de 20 ppm, administrado em fluxo contínuo conectado ao

ventilador, até estabilizar o grau de dessaturação. Doses superiores, não mostraram ser mais eficazes, além de que foram associadas a metahemoglobinemia e aumento dos níveis de NO_2 com lesões pulmonares. A monitorização do nível de metahemoglobinemia e avaliação da contaminação do ar ambiente, devem ser efectuadas durante a sua administração.³² São aceitáveis doses máximas de 40 ppm, caso o RN não apresente melhoria clínica. Em geral a resposta surge em 30 minutos, e sempre até as 4-5h. A maioria dos RN requer um tratamento de 3-4 dias, no máximo de 5 dias.

O tratamento deve ser realizado em centros especializados com disponibilidade de suporte ventilatório e ECMO, ou proximidade local compatível com intervalo de tempo suficiente para sua transferência, de forma a proceder-se ao desmame gradual e suportado.³³

Novos fármacos vasodilatadores pulmonares

As dificuldades técnicas na administração e o alto custo da terapêutica com NO , levaram à procura de outras alternativas terapêuticas para a HPPRN.

A experiência colhida, no tratamento da HAP do adulto, com os novos fármacos vasodilatadores pulmonares selectivos tem sido reproduzida também nesta entidade. Contudo, ao assumir estas guidelines deve ter-se presente os riscos que comportam não apenas pelas diferenças nas doses requeridas mas também pelas vias de administração dificultadas nesta classe etária, assim como pelas barreiras éticas de sujeição a terapia de longa duração sem conhecimento de resultados sobre segurança. Estes factos devem ser tidos em consideração na escolha de terapêutica usada.

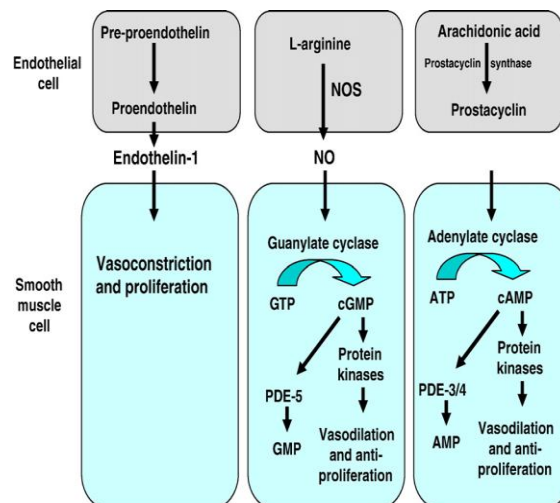


Fig. 2: Representação esquemática das interações de mediadores vasoativos no endotélio e célula muscular lisa da vasculatura pulmonar.

Inibidores da fosfodiesterase (PDEi):

Tal como falamos anteriormente, quer o NO , quer a prostaciclina são importantes vasodilatadores vasculares que actuam por diferentes vias através de produção de seus intermediários GMPc e AMPc , respectivamente. Contudo o tempo de semi-vida destes productos é encurtado pela degradação através da actuação da enzima fosfodiesterase-5 (PDE-5).

Os inibidores da PDE-5 (Sildenafil/ Tadalafil), são agentes vasodilatadores potentes com prováveis capacidades antiproliferativas vasculares que demonstraram uma redução marcada da pressão na artéria pulmonar em casos de HPPRN.³⁴

Sildenafil: utilizado inicialmente no tratamento da disfunção erétil, encontra-se actualmente aprovado para uso em adultos com HAP nas doses de 20mg PO, administrados 3 vezes/dia. Mostrou evidências suficientes na redução da PAPm e melhoria da classe funcional.

Em 2006, Baquero et al³⁴ evidenciaram resultados significativos na melhoria do IO em

RN com HPPRN severa (IO >25) tratados com sildenafil, sem efeitos secundários na PAS.

Recentemente, *Keller et al*, descreveram estabilização e descontinuação do NOi com o uso do sildenafil em caso de HPPRN por HDC.

Namachivayam et al,³⁵ obteve resultados que apoiam a possibilidade do uso seguro e eficaz, de Sildenafil no desmame dos doentes do NOi.

*Juliana et al*³⁶, descreveram uso potencial dos inibidores da PDE5, como o sildenafil, em situações onde não se dispõe de NOi e de ECMO.

A terapia combinada com NOi, análogos da PGI₂ e/ ou, antagonistas da endotelina - 1 pode constituir uma solução promissora para no controle da HP a longo prazo.

Apesar dos resultados cientificamente validados para uso em adultos, os dados são insuficientes para avaliar a segurança da sua aplicação nesta faixa etária.³⁷

Tadalafil, outro antagonista da enzima PDE-5, foi recentemente aprovado (Maio 2009) no tratamento da HAP. Relativamente ao Sildenafil possui tempo de semi-vida mais prolongado e maior especificidade para a enzima PDE-5 reduzindo assim alguns efeitos adversos verificados sobre outras enzimas desta família: sensibilidade ocular à luz (PDE6),³⁸ rubor facial, vasodilatação e taquicardia.³⁹ Apesar disto, mais estudos serão necessários para avaliar os efeitos secundários deste fármacos noutros órgãos alvo.

Milrinona

Bassler et al (2003) conduziram um estudo em RN com HPPRN e fracamente responsivos ao NOi usando Milrinona - um inibidor selectivo da PDE-3 dos miócitos cardíacos e músculo liso vascular, que mostrou também reduzir a RVP e a PAPm em modelos experimentais de HAP, em adultos humanos e em RN pós-

cirurgia cardíaca. Teoricamente, pela (1) redução da pós-carga pulmonar, (2) melhoria da complacência do ventrículo direito e (3) aumento da contratilidade do miocárdio, a milrinona melhora o enchimento passivo ventricular esquerdo e por consequência, aumenta o débito cardíaco e a estabilidade da PAS. No entanto ainda novos estudos são necessários para reforçar estes resultados.⁴⁰

Antagonistas dos receptores da Endotelina-1 (ETA-1)

A Endotelina-1, potente vasoconstrictor com acção proliferativa sobre o músculo liso vascular representa um potente alvo terapêutico na patologia da HPPRN.

A ET-1 (produzida pelas células endoteliais vasculares) produz efeitos através da interacção com dois subtipos de receptores, os receptores A e B, localizados no músculo liso vascular. O efeito vasoconstrictor da ET-1 resulta principalmente da activação do receptor ET-A, enquanto a activação do receptor ET-B resulta em vasodilatação. A ET-1 está presente em altos níveis no nascimento e diminui gradualmente durante o período neonatal precoce nos RN saudáveis. Níveis elevados de ET-1 têm sido descritos em modelos animais com SAM e RN com HPPRN. Os níveis plasmáticos de ET-1 correlacionam-se com a gravidade da doença e a sua concentração pode ser avaliada no músculo liso vascular e plasma.

O *Bosentan*, antagonista dos receptores da ET-1, demonstrou melhorar a capacidade de exercício, parâmetros hemodinâmicos e qualidade de vida no adulto com HAP.⁴¹ Foi aprovado pela FDA em 2001 nas doses de 125-250mg PO, 2 vezes/dia. Os dados relativamente ao uso em crianças são limitados.

O *Sitaxsentan*, outro antagonista dos receptores da ET-1, neste caso A selectivo,

representa o último desta classe a ser testado no tratamento da HAP e com resultados promissores no que respeita à redução da RVP. Apesar de menor, tal como todos os fármacos desta classe está associado a hepatotoxicidade requerendo por isso monitorização mensal da capacidade funcional hepática e doseamento da hemoglobina. No momento encontra-se em fase experimental de nível III necessitando de mais estudos que apoiem o seu uso como alternativa aos já usado Bosentan.⁴²

Prostaciclina Inalada (PGI₂) e seus análogos:

A prostaciclina (PGI₂) é um metabolito do ácido araquidónico, formado pela prostaciclina sintetase do endotélio vascular. Este possui efeito vasodilatador sistémico e pulmonar e acção antiproliferativa sobre o músculo liso, mas seu efeito encontra-se reduzido na HAP pela concentração reduzida da enzima sintetizadora.

Os RN com HPPRN e inadequada resposta ao NOi (mediada pelo cGMP) podem beneficiar da PGI₂ inalada que actua através do cAMP

O *epoprostenol*, análogo da prostaciclina, aprovado no tratamento da HAP com melhorias comprovadas na classe funcional, na tolerância ao exercício, na capacidade hemodinâmica e de sobrevida obteve também resultados nos mesmos parâmetros em crianças com HAPI, HAP associada a DHC e melhorias no grau de oxigenação de HPPRN.⁴³ Os mesmos resultados positivos foram relatados em ambas as faixas etárias, com a associação Epoprostenol e Bosentan.⁴⁴ É administrado por via endovenosa contínua através de cateter central e bomba infusora em doses de 2ng/kg/min inicialmente em ambiente hospitalar, podendo aumentar até doses de 40ng/kg/min consuante a necessidade de controle dos sintomas. Os

doentes necessitam de doses crescentes da droga para manter a resposta terapêutica.⁴⁵

No entanto são inúmeras as limitações deste fármaco: (1) elevado custo, (2) difícil administração, (3) vida média de apenas 3-5 minutos necessitando de infusão endovenosa contínua, (4) instabilidade farmacológica necessitando de preparação a cada 24h e (5) necessidade de acesso venoso central. Os efeitos colaterais incluem: dores ósseas, nomeadamente mandibular, hipotensão, cefaleias, náusea e anorexia.

O Iloprost, é um análogo da prostaciclina, aprovado pela FDA para tratamento da HAP das classes funcionais de III e IV de NYHA e que pode ser administrada por nebulização exercendo assim efeitos pulmonares mais dirigidos.

Treprostinil, outro análogo da prostaciclina desta vez mais estável, foi aprovado no tratamento da HAP das classes funcionais II, III e IV de NYHA para uso endovenoso nas doses de 80ng/kg/min versus dose máxima de 40 ng/kg/min.

Suporte por ECMO

Quando o tratamento convencional falha na manutenção de níveis adequados de oxigenação e de perfusão, esta parece ser a solução mais viável.

Consistindo num bypass artificial cardiopulmonar, combina uma membrana oxigenadora (que permite o repouso e restauro vascular pulmonar e evitando os danos irreversíveis da RVP elevada) com uma máquina simuladora cardiopulmonar que proporciona um meio de suporte, para doentes com doença pulmonar total reversível e HPPRN.

O tratamento com ECMO mostrou taxas de sobrevivência excelentes, nomeadamente

80% entre aqueles com HPPRN idiopática, estando no entanto associado a significativa taxa de morbilidade (hemorragias, défices neurológicos, motores e atraso cognitivo) e complicações pelo seu carácter invasivo. O uso de ECMO requer heparinização sistémica contribuindo para o aumento do risco. A incidência de hemorragia intracraniana é de 4-6%.

Em RNs com IR severa, parece aumentar a sobrevida geral (41 vs 68%) sem aumento da morbilidade, mas é 3 vezes mais caro que o tratamento convencional.⁴⁶ No entanto reúne boa relação custo-eficácia.⁴⁷

Nos EUA o tratamento está disponível apenas em centros especializados quantificados em 100 unidades. Em Portugal o tem sido substituído pelo tratamento precoce com NOi e outras técnicas de suporte ventilatório.

Prevenção: Pela própria etiologia da HPPRN, muitas vezes desconhecida ou incontroável, não existem métodos eficazes de prevenção. No entanto, o acompanhamento pré-natal adequado e a atenuação dos factores de risco podem reduzir a probabilidade de incidência desta patologia.

Follow-up: O polimorfismo e a idade de incidência da doença tornam o follow-up uma tarefa longa e difícil de implementar. Os recursos gastos e as limitações éticas impostas pelos estudos nesta classe de doentes, têm travado a aposta por parte das indústrias farmacêuticas nesta área.

O follow-up de sobreviventes de HPPRN alguns meses após o nascimento, demonstrou alterações relevantes ao nível neurodesenvolvimental com perdas auditivas e visuais naqueles sujeitos a hiperventilação prolongada; taxa > 53%.⁴⁸ Apesar de não ser consensual, considera-se que o nível de hiperventilação usado é preditivo do grau de lesão.⁴⁹

A nível pulmonar os sobreviventes apresentam apenas lesões residuais ou na sua maioria recuperação completa dos danos.

Assim é exigência actual que todas as crianças que forem sujeitas a tratamento com NOi e/ou ECMO devem cumprir um follow-up apertado até aos 2 anos, para rastreios de problemas neurológicos, auditivos e visuais em períodos de 6 em 6 meses. Um teste audiológico deve ser realizado antes do início da idade escolar e a sua repetição depende dos resultados. Se possível, deve prolongar-se o follow-up até aos 5 anos de idade pois há evidência de aparecimento de lesões tardias até essa idade.⁵⁰

Opções futuras?

Novos alvos terapêuticos foram já identificados em estudos e testados em adultos e impõem-se como futuros candidatos à terapia da HPPRN:

2003, Inibição da serotonina: Diminuição da PAP e aumento da sobrevida foram observados com bloqueio específico usando o antagonista do receptor da 5-HT_{2A}, e do transportador da 5-HTT. A *fluoxetina* mostrou reverter a HP estabelecida.⁵¹

2003 VIP (péptido vasoactivo intestinal) Testado já em adultos, revelou resultados positivos no tratamento da HAP. A eficácia do mesmo depende da integridade do mecanismo de produção do NO da célula endotelial.⁵²

2005 Inibidores da Fosfodiesterase (PDEi-4) – capacidade vasodilatadora significativa quando combinada com análogos da prostaciclina.⁵³

2005, Recombinante Humano da Superóxido dismutase (Cu-Zn RhSOD): demonstrou melhoria da oxigenação além da diminuição da RVP prevenindo assim o desenvolvimento

de HPPRN, quando usado numa fase precoce.⁵⁴

2006 Inibidores da Hidroximetilglutaril coenzima-A redutase (HMG-CoA) – conhecidas como estatinas demonstraram melhorar a função endotelial e diminuir a capacidade proliferativa das células de musculo liso vascular.⁵⁵

2006, Adrenomedulina (ADM): potente vasodilatador que actua com base no AMPc e mecanismos dependentes de NO. Foi demonstrada reduzir a PAP e RVP em doentes com HP arterial.⁵⁶

2006, BAY 41-2272: activador directo e solúvel da guanilato ciclase, actua independente da síntese de NO e produto. No modelo animal cronicamente hipóxico preveniu o *remodeling* vascular e diminui a hipertrofia ventricular direita.⁵⁷

2007, Y-27632: a vasoconstrição relaciona-se com aumento da concentração de Ca^{2+} dentro da célula muscular que parece levar à activação da enzima Rho-cinase da miosina. Este inibidor da Rho-cinase demonstrou reduções significativas na RVP. Em relação aos anteriores, não causou hipotensão arterial sistémica em modelos animais. Apesar destes resultados este composto ainda não existe no mercado - está ainda no composto experimental.⁵⁸

Novos antagonistas de receptores da endotelina, novas fosfodiesterases 1/5/6 e inibidores da PDE-1/3 estão em desenvolvimento neste momento. Estatinas, inibidores da RhoA, inibidores de metaloproteinasas, inibidores de factores de crescimento, terapia genética e por stem cell estão sobre investigação.

CONCLUSÃO

Nos últimos anos, assistiu-se ao aumento dramático das opções terapêuticas no tratamento da HPPRN. Novas vias de administração, novas fórmulas e diferentes análogos de drogas preexistentes, demonstraram reduzir a RVP e fazem antever resultados promissores ao nível da prevenção da progressão da doença.

Apesar disso, é importante ter presente que o NOi é a terapêutica mais usada e eficaz, sendo actualmente considerado o tratamento padrão.

As fronteiras no manuseio da HPPRN, continuam ainda a ser exploradas. A meta a atingir com os novos tratamentos são a restauração da integridade endotelial vascular e funcional pulmonares. Apesar dos resultados animadores, obtidos com os novos tratamentos, estes não estão ainda cientificamente creditados para se institucionalizar a sua aplicação com segurança nos RN. Doses extremamente reduzidas - pouco lucrativas, resultados tão vulnerável a factores imprevisíveis e necessidade de follow-up alargado são algumas das condicionantes que não favorecem o investimento financeiro por parte da indústria farmacêutica nesta classe etária.

Pelos resultados já obtidos e em especial pelas pistas tão favoráveis que conseguimos coleccionar até ao momento, é de todo o interesse continuar esta luta pela procura da estratégia terapêutica ideal para o RN com HPPRN.

∴

