



ARTIGO DE REVISÃO

Tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido*Treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn*

Cleide Suguihara*

Resumo

Objetivo: revisar a literatura médica enfatizando os novos avanços científicos no tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido.

Material e Métodos: levantamento bibliográfico da Medline e da Cochrane Database Library.

Resultados e Comentários: a doença de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPN) é caracterizada por aumento da resistência vascular pulmonar, associado com *shunt* da direita para a esquerda através do forame oval ou canal arterial, o qual causa profunda hipoxemia e insuficiência respiratória. Na transição da circulação fetal de alta resistência pulmonar para a pós-natal de baixa resistência pulmonar, o equilíbrio entre os mediadores que causam vasoconstrição (endotelina) e vasodilatação (óxido nítrico e prostaglandina I₂) pulmonar tem um papel muito importante. Portanto, no tratamento da HPPN, além de corrigir a causa básica que levou à HPPN, de proporcionar as medidas gerais e suporte cardiovascular, é necessário usar drogas que causam dilatação seletiva do leito vascular pulmonar, como o óxido nítrico por via inalatória (iNO). Além disso, parece que o uso de iNO combinado com ventilação de alta frequência propicia melhores resultados do que o iNO administrado com ventilação convencional. Portanto, o advento do iNO fez com que praticamente fosse abandonado o uso da hiperventilação e de drogas vasodiladoras que não sejam seletivas para a circulação pulmonar, como a tolazolina. Por outro lado, tem sido sugerido o uso de surfactante pulmonar, principalmente em pacientes com HPPN devido a aspiração de mecônio. No entanto, se todas essas medidas terapêuticas falharem, o uso da oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) como terapêutica de resgate é sem dúvida aconselhável. Com o uso dessas novas tecnologias a mortalidade da HPPN diminuiu significativamente e a preocupação atual está voltada para a qualidade de vida destes pacientes, principalmente quanto ao desenvolvimento neuropsicomotor.

J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (Supl.1): S17-S24: hipertensão pulmonar, endotelina, óxido nítrico, ECMO, surfactante, recém-nascido.

Introdução

A incidência da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPN) é estimada em cerca de 1,9 por

Abstract

Objective: to review the medical literature, emphasizing the new scientific advances in the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn.

Sources: literature review using Medline and Cochrane library.

Summary of the findings: persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) is characterized by an increase in pulmonary vascular resistance associated with right to left shunt through the foramen ovale or ductus arteriosus, leading to marked hypoxemia and respiratory failure. The balance between the vasoconstrictor (endothelin) and vasodilator (nitric oxide and prostaglandin I₂) mediators plays an important role in the regulation of the transition from fetal circulation with high pulmonary vascular resistance to postnatal circulation with low pulmonary vascular resistance. In addition to general management, cardiovascular support, the treatment of the cause of the PPHN, and the use of selective pulmonary vasodilator such as inhaled nitric oxide (iNO) are indicated. Furthermore, the combined therapy with iNO and high-frequency oscillatory ventilation significantly improved the oxygenation of patients who were refractory to iNO therapy and conventional ventilation. The practice of hyperventilation and the administration of nonspecific pulmonary vasodilators (tolazoline) should be avoided. On the other hand, the administration of surfactant to patients with PPHN due to meconium aspiration should be considered. However, if all these therapies fail, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) should be considered as rescue therapy.

Conclusions: The mortality due to PPHN has significantly decreased with the use of new therapies, and the major concern today is the quality of life of these patients, especially in terms of neuropsychomotor development.

J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (Supl.1): S17-S24: pulmonary hypertension, endothelin, nitric oxide, ECMO, surfactant, newborn.

1.000 nascidos vivos¹. A HPPN é caracterizada por aumento da resistência vascular pulmonar (RVP), associado com *shunt* da direita para a esquerda (D→E) através do forame oval e/ou canal arterial. Isso está associado com o desequilíbrio da relação ventilação/perfusão, o que, conseqüentemente, resulta em importante hipoxemia.

* Associate Professor of the Department of Pediatrics. Director, Neonatal Physiology Laboratory. University of Miami School of Medicine, USA.

A HPPN é uma síndrome clínica que ocorre associada com diversas doenças cardiorrespiratórias como aspiaração de mecônio, sepse, pneumonia, síndrome de angústia respiratória aguda, asfixia perinatal, hérnia diafragmática congênita e hipoplasia pulmonar.

Apesar dos avanços da assistência perinatal nas últimas décadas, a HPPN continua a ser um problema clínico muito importante que contribui significativamente para a mortalidade e morbidade dos recém-nascidos prematuros e de termo. Para que se possa oferecer o tratamento adequado a esses pacientes, é fundamental conhecer os mecanismos que regulam o tônus vascular pulmonar fetal e pós-natal.

Durante a vida fetal, a RVP está aumentada, fazendo com que a circulação pulmonar receba apenas de 5 a 10% do débito cardíaco, e, assim, a maioria do sangue oxigenado do ventrículo direito vai para a aorta através do canal arterial. Com o progredir da gestação, a pressão da artéria pulmonar e o fluxo sanguíneo aumentam progressivamente. O aumento do tônus vascular pulmonar ocorre principalmente no final da gestação e parece ser modulado por baixa tensão de oxigênio, baixa produção basal de substâncias vasodilatadoras como prostaciclina (PG I₂) e óxido nítrico (NO), aumento da produção de vasoconstritores como endotelina-1 e leucotrienos, e alterada reação das células da musculatura lisa (tônus miogênico)².

Os mecanismos que contribuem para as alterações da resposta vascular pulmonar durante o desenvolvimento ainda são desconhecidos. Porém se sabe que estas alterações estão associadas ao amadurecimento na função das células endoteliais, relacionada principalmente ao NO. O óxido nítrico é produzido no endotélio vascular através da conversão de L-arginina em L-citrulina pela enzima NO sintase (Figura 1). Assim que o NO é produzido ele difunde-se rapidamente para as células do músculo liso e causa vasodilatação por estimular a guanilato-ciclase solúvel aumentando a produção de cGMP³. A expressão da atividade da enzima NO sintase é influenciada por vários fatores como: tensão de oxigênio, forças hemodinâmicas, estímulo hormonal, disponibilidade de substrato e cofator para a produção de superóxido (o qual inativa o NO).

É interessante notar que o NO exógeno tem a capacidade de dilatar a circulação pulmonar fetal principalmente no início da gravidez. Isto provavelmente explica a observação clínica de que os vasos pulmonares dos recém-nascidos extremamente prematuros são mais sensíveis à administração de NO por via inalatória (iNO).

Além da enzima guanilato ciclase solúvel, duas outras enzimas são importantes na resposta vascular ao NO: a fosfodiesterase V e a cGMP-quinase.

A prostaglandina I₂ também participa da regulação do tônus vascular pulmonar basal fetal, mas o seu efeito é de menor magnitude do que o do NO. Por outro lado, para contrabalançar o efeito dos mediadores vasodilatadores, existem os mediadores vasoconstritores como endotelina-1 (ET-1), tromboxane A₂, leucotrienos, e o fator ativador de plaquetas.

O tromboxane é um importante vasoconstritor após o nascimento, em casos de infecção por estreptococo do grupo B, mas parece não ter muita influência no tônus vascular pulmonar basal do feto. Já os leucotrienos parecem ser importantes para o controle do tônus vascular basal no pulmão fetal. Porém, o mais potente vasoconstritor e mitogênico produzido pelo endotélio vascular é a ET-1. Esta causa vasoconstrição através dos receptores ET-A, mas pode ter efeito oposto, causando vasodilatação ao atuar nos receptores ET-B.

Alguns minutos após o nascimento, a pressão da artéria pulmonar diminui drasticamente devido ao aumento da produção de vasodilatadores como NO e PG I₂, o que ocorre em resposta aos estímulos como distensão rítmica dos pulmões, causada pela respiração, aumento da tensão de O₂ e *stress* de estiramento. Apesar de o NO não ser responsável por toda a diminuição da RVP ao nascimento, a atividade da NO sintase parece ser importante para a adaptação pós-natal da circulação pulmonar. A liberação de adenosina também contribui para a diminuição da RVP ao nascimento, embora sua ação seja parcialmente mediada pela liberação de NO.

Figura 1 - Mecanismo de ação do óxido nítrico (NO)

Quando alguns desses fatores não se acoplam de maneira adequada, a transição da vida fetal para a pós-natal não ocorre de maneira harmônica, e o padrão de circulação fetal pode permanecer após o nascimento, resultando na síndrome clínica de HPPN.

Embora o aumento da RVP seja comum a todas as causas de HPPN, as alterações patológicas podem variar desde vasos pulmonares anatomicamente normais, porém com hiperreatividade vascular, artérias com excesso de músculo liso e remodelação vascular até a hipoplasia pulmonar associada com diminuição do leito vascular pulmonar. Clinicamente muitas dessas condições são caracterizadas por alterações tanto de estrutura como de função. No caso da hérnia diafragmática congênita, pode ocorrer hiperreatividade vascular e alteração da estrutura dos vasos com remodelação e alteração do crescimento vascular. Por outro lado, nem todos os pacientes com HPPN têm alteração da estrutura vascular, como por exemplo na sepse pelo estreptococo do grupo B, onde, em resposta a um insulto agudo, ocorre apenas aumento da reatividade vascular.

No entanto, parece que a HPPN não é explicada somente pela menor produção de vasodilatadores pulmonares, mas também pelo aumento da produção de vasoconstritores como a ET-1, que também pode participar da remodelação vascular, por causa do seu efeito mitogênico. Corroborando esta ação da ET-1, recentemente se verificou que pacientes com HPPN grave têm níveis plasmáticos aumentados de ET-1, os quais correlacionam-se positivamente com a gravidade da HPPN; verificou-se ainda que os níveis de ET-1 diminuem durante a recuperação⁴.

Tratamento

Geralmente a HPPN é uma condição transitória em que o espasmo das artérias pulmonares dura no máximo de 5 a 7 dias, com excessão dos pacientes com hérnia diafragmática congênita. Portanto, se esses recém-nascidos forem adequadamente tratados durante este período, sem que ocorram agravos por lesão de parênquima pulmonar, as chances de sobrevivência aumentam consideravelmente.

No tratamento da HPPN os cuidados gerais são tão importantes quanto o tratamento específico da vasodilatação pulmonar.

Cuidados gerais

É importante, sempre que possível, corrigir a causa básica que está produzindo HPPN; por exemplo, se o recém-nascido tem história sugestiva de infecção e radiografia compatível com o diagnóstico de pneumonia, devem ser administrados antibióticos. Problemas metabólicos como hipoglicemia, hipocalcemia e hipomagnesemia, entre outros, devem ser corrigidos, e também é fundamental que seja minimizada a estimulação ambiental.

Deve-se manter a perfusão sangüínea e a pressão arterial, corrigindo eventual hipotensão arterial sistêmica com reposição de volume vascular e uso de drogas vasopressoras. Geralmente se usa a infusão intravenosa de fluídos e/ou albumina e vassopressores como dopamina ou dobutamina. A dose de dopamina varia de 1 a 20 microgramas/kg/minuto e seus efeitos (dopaminérgico, b1 adrenérgico e a1 adrenérgico) dependem da dose administrada.

A dose da dobutamina varia de 2,5 a 25 microgramas/kg/min, e o seu efeito é predominantemente b1 agonista. Diferente da dopamina, a dobutamina não aumenta a produção endógena de norepinefrina e não atua nos receptores dopaminérgicos. Por sua farmacologia, a dobutamina é indicada quando há insuficiência cardíaca.

No tratamento da hipotensão arterial em prematuros com doença respiratória, a dopamina tem sido mais efetiva do que a dobutamina⁵.

Os efeitos colaterais da dobutamina e dopamina são taquicardia, arritmias, hipertensão arterial e necrose tecidual, se houver extravazamento da droga.

Os recém-nascidos com hipertensão pulmonar, durante a ventilação mecânica, freqüentemente são sedados com fentanil ou morfina para minimizar os efeitos da estimulação ambiental, da dor e do desconforto inerente ao tratamento. O fentanil pode ser administrado a cada 2-4 horas em bolo, na dose de 1-4 microgramas/kg intravenoso e muito lentamente ou em infusão contínua de 1-5 microgramas/kg/h. A dose de morfina é 0,05-0,2 mg/kg por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea, podendo se repetida a cada 4-6 horas, ou de 10-15 microgramas/kg/h por infusão contínua. No entanto, essas drogas podem também reduzir a pressão arterial sistêmica.

O uso de drogas que causam paralisia muscular em pacientes ventilados com HPPN continua controverso, porque podem resultar em alterações cardiovasculares, alterar a relação ventilação/perfusão e, também, dificultar o desmame do ventilador. Recentemente, um estudo do Instituto Nacional de Saúde (NIH) analisou os fatores que contribuiriam para a mortalidade nos pacientes com HPPN que não foram tratados com iNO e verificou que a mortalidade foi menor nas UTI neonatais que usaram significativamente menos paralisia muscular nos pacientes ventilados¹. Portanto, a indicação da paralisia muscular deve ser limitada aos pacientes que continuam *brigando* com o ventilador, apesar de estarem recebendo adequada assistência respiratória e todas as medidas gerais (sedação e minimização dos fatores ambientais).

Vasodilador pulmonar

Drogas que causam vasodilatação não seletiva dos vasos pulmonares, como a tolazolina, a prostaciclina, o isoproterenol, a adenosina e seus derivados, como o ATP-MgCl, os bloqueadores de canais de cálcio e o nitroprussiato, têm sido propostas para tratamento da HPPN⁶⁻⁹. Dentre elas, a tolazolina tem sido a mais utilizada; no entanto,

apesar de atenuar a hipertensão pulmonar, também causa significativa hipotensão arterial sistêmica em mais de 50 % dos pacientes tratado⁶.

Com a introdução do uso de NO administrado por via inalatória (iNO), tem sido possível, de maneira efetiva e seletiva, causar vasodilatação pulmonar em recém-nascidos com HPPN sem repercussões sistêmicas.

Óxido Nítrico (NO)

O NO é produzido pelas células endoteliais dos vasos sanguíneos e logo difunde-se para o músculo liso adjacente (Figura 1). O NO tem a capacidade de dilatar a circulação pulmonar e sistêmica. No entanto, quando o NO é administrado por via inalatória, ele difunde-se das vias aéreas para dentro das paredes dos vasos pulmonares, causando dilatação dos mesmos. Então, rapidamente se liga à hemoglobina no lúmen do vaso e é inativado, deixando a circulação pulmonar ligada à hemoglobina. É por isso que o iNO não tem efeito significativo na circulação sistêmica, agindo seletivamente nos vasos pulmonares. Adicionalmente a esse efeito, o iNO também pode otimizar o equilíbrio entre ventilação e perfusão, o que se explica pelo fato de que o NO atua predominantemente nos vasos sanguíneos que perfundem os alvéolos melhor ventilados. Portanto, o NO pode ser benéfico no tratamento de uma variedade de doenças pulmonares, e não somente nas patologias associadas com severa vasoconstrição.

Quanto ao efeito clínico do iNO em pacientes com HPPN, os dois primeiros estudos randomizados, multicêntricos e controlados foram publicados em 1997. O primeiro foi o de Roberts et al., que avaliaram 58 recém-nascidos com mais que 37 semanas de gestação ou peso de nascimento maior que 2,5 kg, selecionados desde que apresentassem uma PaO₂ menor que 55 torr durante o tratamento com ventilação convencional com 100% de oxigênio¹⁰. Neste estudo, não se usou a ventilação de alta frequência para os pacientes que falharam na ventilação convencional. A dose inicial de iNO foi de 80 ppm, diminuindo-se posteriormente conforme a resposta do paciente. Foi definido como resposta imediata de sucesso quando, 20 minutos após o início da terapia, a PaO₂ era maior do que 55 torr, não havia hipotensão arterial sistêmica e o índice de oxigenação (IO) era menor do que 40 ($IO = MAP \times FiO_2 \times 100 / PaO_2$). A resposta ao tratamento foi verificada em 53% dos pacientes que receberam iNO, em comparação com apenas 7% do grupo controle. A oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) foi utilizada em 71% dos pacientes do grupo controle, enquanto somente 40% dos pacientes que receberam iNO necessitaram dessa terapêutica.

O segundo estudo foi o do grupo de pesquisa da rede neonatal do NIH, em que 235 recém-nascidos foram incluídos¹¹. Foram selecionados para o estudo recém-nascidos com mais que 34 semanas de idade gestacional que apresentavam IO > 25 em duas gasometrias consecutivas. Os recém-nascidos poderiam estar recebendo assistência res-

piratória por ventilação convencional ou de alta frequência. A dose inicial de iNO foi de 20 ppm, com possibilidade de ser aumentada até 80 ppm se a oxigenação não melhorasse. Os resultados desse estudo mostraram uma resposta imediata após a instituição do iNO, o IO diminuiu de 43 para 29 durante iNO, a PaO₂ aumentou para 58 torr, e houve uma redução de 30% na porcentagem de recém-nascidos que necessitaram ECMO. Porém os pacientes com hérnia diafragmática congênita não responderam ao iNO¹². Este achado foi corroborado por estudos mais recentes, que mostram que o iNO não tem modificado a evolução da hérnia diafragmática¹³.

No estudo do NIH (1997), não se observou aumento da incidência de hemorragia intracraniana, pulmonar ou gastrointestinal nos pacientes que receberam iNO, em comparação com o grupo controle¹². No entanto, também não houve diferença na incidência de displasia broncopulmonar, na duração de ventilação mecânica, no tempo de hospitalização e na mortalidade.

Todos estes resultados clínicos foram confirmados com a metanálise publicada pela Cochrane Library em 1999, onde foram incluídos 8 estudos randomizados e controlados¹³. Esta revisão concluiu que a oxigenação melhora em aproximadamente 50% dos pacientes tratados com iNO, e que há redução da necessidade do uso de ECMO, porém a mortalidade não se alterou, e o tratamento falhou nos pacientes com hérnia diafragmática. O estudo sugere que a dose inicial do tratamento seja de 20 ppm para recém-nascidos de termo ou prematuros próximos ao termo; no entanto, são necessários mais estudos de seguimento no aspecto pulmonar e quanto ao desenvolvimento neuropsicomotor a longo prazo.

Uma questão importante na terapia com iNO: Qual seria a melhor maneira de ventilar estes pacientes, a ventilação de alta frequência ou a convencional?

Enquanto o estudo do NIH não demonstrou diferença entre ventilação convencional e de alta frequência na melhora de oxigenação, o estudo multicêntrico e randomizado de Kinsella et al. (1997) sugere que pacientes com HPPN grave que não responderam ao tratamento só com a ventilação de alta frequência ou com o uso de iNO combinado com a ventilação convencional, responderam com significativa melhora da oxigenação quando receberam iNO associado com ventilação de alta frequência¹⁴. Principalmente para os pacientes com HPPN associada com doença parenquimatosa grave, o tratamento combinado com iNO e ventilação de alta frequência demonstrou ser mais efetivo, provavelmente porque houve uma melhora no *shunt* intrapulmonar devido ao recrutamento e manutenção de volume pulmonar, favorecendo a liberação do NO no local de ação.

Dose

A dose inicial de iNO recomendada é de 20 ppm e deve ser diminuída assim que possível até 5 ppm.

Recentemente, Davidson et al. (1998) estudaram a resposta a diferentes doses de iNO em recém-nascidos de termo com problemas respiratórios¹⁵. Nesse estudo, os pacientes foram randomizados a tratamento com iNO 0, 5, 20, ou 80 ppm. A cada dose de iNO, houve aumento da oxigenação, em comparação com o placebo, e não houve diferenças significantes entre as diversas doses de iNO. No entanto, no grupo que recebeu 80 ppm, os níveis de metahemoglobina sanguínea estavam aumentados (> 7%) em 35% dos pacientes, e houve aumento do NO₂ (> 3 ppm) em 19%. Esses dados, associados com o fato de que a dose de 80 ppm não foi mais efetiva na melhora da oxigenação, em comparação com as doses de 5 e 20 ppm, dão subsídio para a recomendação de que, em recém-nascidos de termo com HPPN, a dose inicial de iNO deva ser de 20 ppm. Embora períodos muito curtos de exposição a doses altas de iNO (40 a 80 ppm) pareçam ser seguros, o uso prolongado deve ser evitado pela possibilidade de efeitos colaterais.

O desmame do iNO deve ser agressivo e deve começar assim que o paciente mantenha níveis adequados e estáveis de PaO₂. A diminuição da dose inicial de iNO de 20 ppm até a dose de 5 ppm pode ser feita assim que o paciente mantenha boa oxigenação por 6 a 12 horas¹⁶. Isso geralmente ocorre nas primeiras 24 horas de tratamento. Essa redução de 20 para 5 ppm pode ser feita rapidamente de uma só vez, ou pode ser gradativa (20 ppm para 10 ppm e depois 5 ppm) a cada 4-6 horas, desde que a oxigenação se mantenha estável; entretanto, se houver deterioração da oxigenação, deve-se voltar imediatamente à concentração anterior de iNO. A retirada do iNO de 5 ppm a zero deve ser feita lentamente, com redução de 1 ppm por vez a cada 4-6 horas. Todo esse cuidado na retirada do iNO visa evitar o rebote da hipertensão pulmonar.

Toxicidade do iNO

Apesar das vantagens do uso do iNO, os estudos iniciais sugeriram que este gás poderia ser tóxico para os pulmões. O NO pode reagir com O₂ para formar NO₂ e com o superóxido para formar peroxinitrito, e estes metabólitos são responsáveis pela toxicidade pulmonar do NO.

O uso de iNO pode levar ao aumento da metahemoglobinemia, porém altos níveis de metahemoglobinemia (> 5%) foram observados apenas com altas doses de iNO (80 ppm) e tendem a se resolver rapidamente, quando o NO é interrompido.

O NO₂ pode diminuir a atividade da glutatona peroxidase plasmática, o que pode aumentar o risco de lesão pulmonar oxidativa¹⁷. Em estudos experimentais, tem sido demonstrado que os peroxinitritos podem causar peroxidação de lipídios na membrana celular, que poderia levar a lesão pulmonar, interferindo com a produção do surfactante pulmonar e suas proteínas¹⁸.

No entanto, os estudos clínicos com o uso de iNO mostram níveis de metahemoglobinemia entre 2 e 5%; mais recentemente, estudos experimentais e clínicos sugerem

que o uso de iNO em dose baixa não causa toxicidade pulmonar.

Outro efeito indesejável do iNO ocorre na função plaquetária, inibindo a agregação e adesão das plaquetas; no entanto, não tem sido observada diferença na incidência de sangramento cerebral, pulmonar e gastrointestinal em recém-nascidos tratados com iNO, em comparação com o grupo controle^{12,13,19}.

Os pacientes tratados com iNO, mesmo com a dose de 20 ppm, devem ser monitorizados com dosagem de metahemoglobina nas primeiras 4-6 horas após o início do tratamento, repetindo-se a dosagem a cada 24 horas. Se a terapia com iNO falhar, e o paciente necessitar ser transferido para um centro de ECMO, é necessário que o sistema de transporte esteja adaptado para continuar ventilando o paciente com iNO e evitar uma deterioração aguda (rebote da hipertensão pulmonar) causada pela retirada abrupta do iNO.

Ventilação mecânica

Ventilação convencional

Durante muitos anos, a hiperventilação pulmonar foi usada para causar hipocapnia com alcalose respiratória e conseqüente melhora da oxigenação sistêmica e redução da pressão arterial pulmonar²⁰. No entanto, estudos experimentais, em cordeiros ventilados mecanicamente, sugeriram que é o aumento do pH, e não a hipocapnia, que induz a dilatação dos vasos pulmonares²¹. Além desse achado, tem sido demonstrado, em pacientes que tiveram acentuada hipocapnia, um aumento de problemas relacionados ao volutrauma e alterações de desenvolvimento neuropsicomotor²². Portanto, na maioria das UTI neonatais, a prática da hiperventilação tem sido abandonada e, para aumentar o pH sanguíneo, tem-se administrado bicarbonato de sódio.

Em um estudo não controlado, Wung et al. (1985) observaram que a sobrevida foi maior nos pacientes com HPPN que foram submetidos a ventilação pouco agressiva, aceitando-se uma hipercapnia permissível²³. Isso foi confirmado no estudo retrospectivo de Dworetz et al. (1989), que mostrou uma mortalidade menor no grupo de pacientes tratados com uma terapia mais conservadora, nos quais aceitava-se uma PaO₂ de 60-80 torr, PaCO₂ de 35-45 torr e pH de 7,45-7,50 (administração de bicarbonato de sódio, se necessário) do que no grupo de pacientes hiperventilados com PaO₂ > 90 mmHg e PaCO₂ de 20-25 mmHg²⁴.

Ventilação oscilatória de alta freqüência

A ventilação oscilatória de alta freqüência tem sido usada empiricamente para pacientes com HPPN em muitas UTI neonatais, porém poucos estudos têm avaliado esta questão de forma randomizada e controlada.

No estudo de Clark et al. (1994), 79 recém-nascidos com mais que 34 semanas de gestação e com insuficiência respiratória foram randomizados para ventilação oscilatória de alta freqüência ou convencional²⁵. Os pacientes que

falhassem no tratamento designado pela randomização poderiam mudar para o outro tipo de assistência ventilatória. Não responderam ao tratamento 60% dos pacientes que começaram com ventilação convencional, e somente 44% dos pacientes tratados com ventilação de alta frequência, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa. Entretanto, 63% dos pacientes do grupo de ventilação convencional melhoraram quando passaram para a ventilação de alta frequência, e somente 23% daqueles que falharam com a ventilação de alta frequência responderam à ventilação convencional, sendo essa diferença significativa.

No tratamento dos pacientes com HPPN, é razoável começar a assistência respiratória com a ventilação convencional e instituir a ventilação oscilatória de alta frequência naqueles que não respondem à ventilação convencional. O uso de iNO combinado com ventilação convencional ou de alta frequência já foi comentado previamente nesta revisão.

Ventilação líquida

Na ventilação líquida parcial o perfluorocarbono é instilado no pulmão até preencher a capacidade residual funcional pulmonar. A ventilação com 100% de O₂ é feita por um ventilador convencional²⁶.

O perfluorocarbono é um líquido com solubilidade para O₂ e CO₂ maior que a do sangue e, portanto, pode ser usado para levar o oxigênio até os alvéolos. Tem baixa tensão superficial, podendo atuar como surfactante, bem como pode recrutar alvéolos colapsados, resultando em uma ventilação mais uniforme. No entanto, quando se usa a ventilação líquida parcial, durante a inspiração, os pulmões tornam-se cheios de líquido e gás, estabelecendo-se uma interface ar-líquido que faz com que a tensão superficial aumente e, por isso, pode ser necessária uma pressão inspiratória alta. Essa terapia tem sido usada com sucesso em animais com hipertensão pulmonar decorrente de instilação traqueal de mecônio, mas o uso da ventilação líquida parcial não tem sido sistematicamente pesquisado em recém-nascidos com hipertensão pulmonar grave²⁶.

Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)

ECMO é uma terapia de resgate, quando todas as outras medidas falharam no tratamento da HPPN. O uso de ECMO baseia-se na idéia de que o vasoespasma pulmonar é transitório e que, até a resolução do mesmo, pode ser mantida uma adequada oxigenação. Resumidamente, a ECMO é uma técnica de *bypass* sanguíneo em que um catéter é introduzido pela veia jugular até alcançar o átrio direito, para retirar o sangue dessaturado, que é anticoagulado e bombeado para uma membrana de oxigenação onde se acrescenta oxigênio e se remove CO₂. O sangue oxigenado retorna ao paciente através da artéria carótida. Atualmente dispõe-se de ECMO do tipo venoso-venoso, onde o sangue é retirado e reinfundido pela veia, evitando assim a cateterização da artéria carótida.

A ECMO é uma terapia extremamente cara que envolve o trabalho de uma equipe especializada. É indicada em

recém-nascidos com insuficiência respiratória grave, ventilados por um período menor que 10-14 dias, os quais, apesar da terapêutica clínica máxima, apresentam IO > 40 em gasometrias consecutivas. Seu uso restringe-se a recém-nascidos com mais que 34 semanas de idade gestacional e peso $\geq 2,0$ kg, por causa das limitações técnicas da cateterização em prematuros e também pelo maior risco de sangramento.

Foram avaliados 180 pacientes com HPPN conforme o tratamento ministrado, 90 pacientes foram tratados com ECMO e 90 receberam as medidas convencionais. A sobrevivência foi de 71% no grupo da ECMO, enquanto somente 42% sobreviveram no grupo de terapia convencional²⁷.

O uso da ECMO nos EUA teve seu apogeu em 1992, quando foi realizada em 1.500 casos. Desde então, tem havido uma diminuição progressiva no número de casos que necessitam de ECMO, o que provavelmente está relacionado com o uso de ventilação oscilatória de alta frequência, surfactante e iNO^{28,29}.

Houve, inclusive, uma mudança na população dos pacientes tratados com ECMO, que hoje são, na sua maioria, recém-nascidos com problemas cirúrgicos como a hérnia diafragmática congênita, enquanto os casos clínicos de hipertensão pulmonar têm respondido às novas terapêuticas.

Embora o prognóstico dos pacientes tratados com a ECMO tenha melhorado, ainda existe grande preocupação no uso de ECMO em relação à hemorragia intracraniana e ao desenvolvimento neuropsicomotor a longo prazo. Glass et al. (1995), em estudo de seguimento por 5 anos de 103 pacientes tratados com ECMO, relataram que aproximadamente 15% apresentavam graves seqüelas, sendo que o diagnóstico mais comum foi retardamento mental de grau leve a moderado³⁰. O QI das crianças tratadas com ECMO foi mais baixo do que o das crianças do grupo controle, mas estava dentro dos limites da normalidade.

Por todos esses aspectos, a indicação do uso de ECMO é reservada para os casos reversíveis de HPPN que não respondem ao tratamento convencional e ao uso de iNO combinado com ventilação oscilatória de alta frequência.

Terapêutica com surfactante pulmonar

A administração de surfactante tem sido indicada em recém-nascidos de termo com hipertensão pulmonar por aspiração de mecônio. Findlay et al. (1996) demonstraram uma significativa melhora da oxigenação, redução da síndrome de escape de ar, diminuição da necessidade de ECMO, menor tempo de oxigenoterapia e menos dias de hospitalização em pacientes com HPPN por aspiração de mecônio, quando 1 a 4 doses de surfactante (150 mg de fosfolipídeos/kg) foram administradas com 6 horas de vida³¹. Por outro lado, Loetze et al. (1998) examinaram os efeitos da administração de surfactante na dose preconizada de 100 mg/kg a pacientes com HPPN por mecônio e sepsis³². Neste estudo, houve uma significativa melhora da oxigenação, redução da necessidade de ECMO, mas não se

verificou diferenças na incidência de escape de gás e hemorragia pulmonar no tempo de oxigenoterapia e ventilação mecânica.

Estes estudos indicam que a terapia com administração de surfactante beneficia os pacientes com HPPN, porém não está bem estabelecida a dose adequada. É razoável administrar surfactante a pacientes com HPPN por aspiração de mecônio nas primeiras 6 horas de vida, e até 4 doses podem ser necessárias, se a PaO_2 for menor que 60-70 torr com FiO_2 de 1,0.

Futuros avanços no tratamento da HPPN

Antes de finalizar esta revisão, gostaria de mencionar as novas possibilidades para o tratamento da HPPN. Estas propostas concentram-se na busca de drogas com efeito seletivo na vasculatura pulmonar.

Até agora a droga de efeito vasodilatador pulmonar seletivo é o iNO, porém apenas aproximadamente 50% dos pacientes com HPPN respondem a essa terapia. Seria interessante pensar na possibilidade de aumentar a produção de NO endógeno através do bloqueio da degradação do NO (Figura 1) e uma das vias para isso é o bloqueio da enzima fosfoesterase V. As drogas zaprinast, dipirimidol e sildenafil (viagra) podem bloquear a atividade da enzima fosfoesterase V, porém somente o dipirimidol foi liberado pelo FDA para ser usado no tratamento da hipertensão pulmonar em adultos e crianças^{33,34}. Crianças de mais de 1 ano de idade com hipertensão pulmonar foram tratadas com dipirimidol; houve significante atenuação da hipertensão pulmonar, porém este efeito associou-se com significante hipertensão arterial sistêmica³⁴.

Experimentalmente foi avaliado o efeito do zaprinast e sildenafil em carneiros com hipertensão pulmonar³³. Ambas as drogas produziram importante atenuação da hipertensão pulmonar, sendo que zaprinast causou mais hipotensão sistêmica do que sildenafil. No entanto, quando essas drogas foram administradas junto com o iNO, verificou-se que o zaprinast prolongou o efeito do iNO, mas isso não ocorreu com o uso de sildenafil. Sem dúvida, o fato de que essas drogas podem atenuar a hipertensão pulmonar não é suficiente para indicá-las clinicamente, sendo necessário realizar mais estudos que provem que os benefícios dessa terapêutica se sobrepõem aos efeitos indesejáveis a curto e a longo prazo.

Um outro grupo de doadores do NO que estão sendo estudados experimentalmente são as substâncias solúveis pertencentes ao grupo dos *NONOates*, que têm a vantagem de poderem ser administrados por via inalatória ou diretamente na traquéia. Os estudos experimentais com essas drogas têm demonstrado que elas causam dilatação seletiva da circulação pulmonar e não têm efeito na circulação sistêmica³⁵. No entanto, os estudos com esse grupo de drogas são ainda incipientes, havendo necessidade de mais pesquisas para avaliar, além dos efeitos hemodinâmicos, também os efeitos colaterais imediatos e a longo prazo.

Se o futuro do tratamento da HPPN será o uso dos doadores de NO combinado com doses muito baixas de iNO ainda não se pode afirmar, pois é necessária muita pesquisa para que se possa estabelecer definitivamente a eficácia e a segurança dessa terapêutica, a curto e longo prazo, e determinar a aplicabilidade clínica desse tratamento.

Referências bibliográficas

- Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide practice variations and outcomes. *Pediatrics* 2000;105:14-20.
- Abman SH, Stevens T. Perinatal pulmonary vasoregulation: implications for the pathophysiology and treatment of neonatal pulmonary hypertension. In: Haddad G, Lister G, eds. *Tissue oxygen deprivation: developmental, molecular and integrative function*. 1st ed. New York: Marcel Dekker;1996. p.367-432.
- Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109-42.
- Kumar P, Kazzi NJ, Shankaran S. Plasma immunoreactive endothelin-1 concentration in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Perinatol* 1996;13:335-41.
- Klarr JM, Faix RG, Pryce CJ, Bhatt-Mehta V. Randomized, blind trial of dopamine versus dobutamine for treatment of hypotension in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1994;125:117-22.
- Stevenson DK, Kasting DS, Darnall RA, Ariagno RL, Johnson JD, Malachowski N, et al. Refractory hypoxemia associated with neonatal pulmonary disease: The use and limitations of tolazoline. *J Pediatr* 1979;95:595-9.
- Kaapa P, Koivisto M, Ylikorkala O, Kouvalainen K. Prostacyclin in the treatment of neonatal pulmonary hypertension. *J Pediatr* 1985;107:951-3.
- Konduri GG, Garcia DC, Kazzi NJ, Shankaran S. Adenosine infusion improves oxygenation in term infants with respiratory failure. *Pediatrics* 1996;97:295-300.
- Ali A, Goldberg RN, Suguihara C, Huang J, Martinez O, Feuer W, et al. Effects of ATP- magnesium chloride on the cardiorespiratory manifestations of group B streptococcal sepsis in the piglet. *Pediatr Res* 1996;39:609-15.
- Roberts JD, Fineman JR, Morin FC, Shaul PW, Rimar S, Schreiber MD, et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. The inhaled nitric oxide study group. *N Engl J Med* 1997;336:605-10.
- Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med* 1997; 336:597-604.
- The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 1997;99:838-45.
- Finner N, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, 1999. Oxford: Update Software.
- Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, Goldberg RN, Bancalari E, Mayock DE, et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1997;131:55-62.

15. Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, Dudell G, Damask M, Straube R. Inhaled nitric oxide for early treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn: A randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response multicenter study. The I-NO/PPHN study group. *Pediatrics* 1998;101:325-34.
16. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Huckaby JL, Perez JA, et al. Low dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2000;342:469-74.
17. Rasmussen TR, Kjaergaard SK, Tarp U, Pederson OF. Delayed effects of NO₂ exposure on alveolar permeability and glutathione peroxidase in healthy humans. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:654-9.
18. Haddad IY, Ischiropoulos H, Holm BA, Beckman JS, Baker JR, Matalon S. Mechanisms of peroxynitrite-induced injury to pulmonary surfactants. *Am J Physiol* 1993;265:L555-64.
19. Radomski MW, Moncada S. Regulation of vascular homeostasis by nitric oxide. *Thromb Haemost* 1993;70:36-41.
20. Peckman GJ, Fox WW. Physiologic factors affecting pulmonary artery pressure in infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 1978;93:1005-10.
21. Schreiber MD, Heymann MA, Soifer SJ. Increased arterial pH, not decreased PaCO₂ attenuates hypoxia-induced pulmonary vasoconstriction in newborn lambs. *Pediatr Res* 1986;20:113-7.
22. Gannon CM, Wiswell TE, Spitzer AR. Volutrauma, PaCO₂ levels and neurodevelopmental sequelae following assisted ventilation. *Clin Perinatol* 1998;25:159-75.
23. Wung J, James LS, Kilchevsky E, James E. Management of infants with severe respiratory failure and persistence of the fetal circulation without hyperventilation. *Pediatrics* 1985;76:488-94.
24. Dworetz AR, Moya FR, Sabo B, Gladstone I, Gross I. Survival of infants with persistent pulmonary hypertension without extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatrics* 1989;84:1-6.
25. Clark RH, Yoder BA, Sell MS. Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillation and conventional ventilation in candidates for extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1994;124: 447-54.
26. Greenspan JS, Cleary GM, Wolfson MR. Is liquid ventilation a reasonable alternative? *Clin Perinatol* 1998;25: 137-57.
27. UK Collaborative ECMO Trial Group. UK collaborative randomized trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Lancet* 1996;348:75-82.
28. Rais-Bahrami K, Short BL. The current status of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Sem Perinatol* 2000;24:406-17.
29. Hintz SR, Suttner DM, Sheehan AM, Rhine WD, Van Meurs KP. Decreased use of neonatal extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): How new treatment modalities have affected ECMO utilization. *Pediatrics* 2000;106:1339-43.
30. Glass P, Wagner AE, Papero PH, Rajasingham SR, Civitello LA, Kjaer MS, et al. Neurodevelopmental status at age five years of neonates treated with extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1995;127:447-57.
31. Findlay RD, Taeusch W, Walther FJ. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome. *Pediatrics* 1996;97:48-52.
32. Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI, Zola EM, Shalwitz RA, Gunkel JH. Multicenter study of surfactant (beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure. *Survanta in term infants study group. J Pediatr* 1998;132:40-7.
33. Weimann J, Ullrich R, Hromi J, Fujino Y, Clark MWH, Bloch KD, et al. Sildenafil is a pulmonary vasodilator in awake lambs with acute pulmonary hypertension. *Anesthesiology* 2000;92:1702-12.
34. Ziegler JM, Ivy DD, Wiggins JW, Kinsella JP, Clarke WR, Abman SH. Effects of dipyridamole and inhaled nitric oxide in pediatric patients with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;1388-95.
35. Jacobs BR, Smith DJ, Zingarelli B, Passerini DJ, Ballard ET, Brilli RJ. Soluble nitric oxide donor and surfactant improve oxygenation and pulmonary hypertension in porcine lung injury. *Nitric Oxide* 2000;4:412-22.

Endereço para correspondência:

Dra. Cleide Suguihara
University of Miami School of Medicine
Department of Pediatrics (R-131)
P.O. Box 016960 – Miami, FL 33101
Office: 305 585.6408 – Fax: 305 545.6581
E-mail: csuguihara@miami.edu