

Hipertensão Pulmonar no Recém-nascido

Gustavo Rocha¹

RESUMO

A hipertensão pulmonar do recém-nascido é uma condição rara associada a várias situações clínicas e apenas tratada em centros especializados. Esta revisão descreve áreas conhecidas desta patologia, bem como algumas menos familiares. É abordada a fisiologia básica subjacente à hipertensão pulmonar e doença vascular. São descritas a avaliação diagnóstica, as terapêuticas actuais ao nosso dispor bem como futuras terapêuticas.

PULMONARY HYPERTENSION OF THE NEWBORN

ABSTRACT

Pulmonary hypertension of the newborn is a rare condition found in many clinical scenarios and only managed in specialized centers. This review describes the areas that are known in this condition and those that are less familiar. The basis physiology behind pulmonary hypertension and vascular disease are reviewed. The diagnostic evaluation as well as current and future therapies are described.

¹. Serviço de Neonatologia,
Departamento de Pediatria,
Hospital de São João EPE, Porto

INTRODUÇÃO

A primeira descrição de hipertensão pulmonar no recém-nascido, por Gersony e colaboradores, em 1969, teve a designação de “persistência de circulação fetal”.¹ Actualmente, uma vez que a placenta não está incluída na circulação neonatal, a designação “hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido” (HPPRN) tem sido usada preferencialmente.^{2,3}

A HPPRN ocorre quando a resistência vascular pulmonar não diminui imediatamente após o nascimento. Esta situação obriga à persistência de um *shunt* direito-esquerdo extra-pulmonar, através do *foramen ovale* e do canal arterial patente, impossibilitando a normal circulação pulmonar e enriquecimento do sangue em oxigénio, causando hipoxia arterial.³

A HPRN afecta principalmente o recém-nascido de termo ou quase termo, com uma incidência de aproximadamente 0,1 a 0,2% (1 a 2 em cada 1000 nados vivos).^{2,4} A prematuridade, incluído a inferior a 32 semanas, não exclui a possibilidade de HPPRN, uma vez que os factores desencadeantes podem existir na segunda metade da gestação.^{2,5} Não parece haver predomínio de raça ou género.²

São várias as condições que predispoem a HPPRN (**Tabela 1**).⁶ A Organização Mundial de Saúde, em 2003, efectuou uma revisão da nomenclatura e classificação da hipertensão pulmonar, que não sendo específica do recém-nascido, é apresentada na **Tabela 2**, como complemento desta revisão.⁷

Alguns estudos demonstraram que a síndrome de aspiração de mecónio é a causa mais frequente de

Adaptado de Rothstein R et al⁶

TABELA 1 - Condições mais comuns que predispoem a HPPRN.

Na gestação	<ul style="list-style-type: none"> . arritmia fetal . diabetes . altitude elevada . uso de drogas ilícitas . uso de fármacos anti-inflamatórios (aspirina e indometacina, provocam encerramento precoce do canal arterial) . tabagismo . gestação pós-termo . líquido amniótico com mecónio
No recém-nascido	<ul style="list-style-type: none"> . síndromes de aspiração: mecónio; sangue; líquido amniótico . hipertensão pulmonar idiopática (remodelação vascular anormal) . doença das membranas hialinas . asfixia . hipoxia . baixo índice de Apgar . hipoplasia pulmonar: hérnia diafragmática congénita; lesões ocupando espaço como malformação adenomatóide cística e enfisema lobar congénito . hipoglicemia . hipotermia . acidose

TABELA 1 - Condições mais comuns que predisõem a HPPRN.
(cont)

- . pneumotórax, pneumomediastino, enfisema intersticial pulmonar
- . policitemia
- . sépsis/ pneumonia
- . taquipneia transitória do recém-nascido
- . cardiopatia congênita, particularmente drenagem venosa pulmonar anômala 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 venosas cerebrais
- . displasia alvéolo-capilar
- . defeitos hereditários do surfactante
- . displasia broncopulmonar
- . doenças do sistema nervoso central, doenças neuromusculares, obstrução das vias aéreas superiores

HPPRN, seguida da HPPRN primária.^{4,8} No entanto, nos últimos 10 anos tem-se verificado uma diminuição na frequência da síndrome de aspiração meconial, coincidente com a diminuição do número de gestações pós-termo.⁹ Por outro lado, a síndrome de dificuldade respiratória do recém-nascido pré-termo entre as 34 e as 37 semanas de gestação, após cesariana electiva, tem vindo a tornar-se uma causa frequente de HPPRN.³

CIRCULAÇÃO FETAL

No feto, a placenta assegura a oxigenação sanguínea. As duas artérias umbilicais levam sangue fetal à placenta, de onde o sangue regressa enriquecido em oxigénio pela veia umbilical, com uma PO₂ de 30 a 40 mmHg. O fluxo da veia umbilical é orientado para o lobo esquerdo do fígado e para a veia cava inferior através do *ductus venosus* a nível do seio venoso portal. O sangue da veia cava inferior, antes da sua entrada na aurícula direita, resulta da junção do sangue da metade inferior do corpo, com o sangue drenado pelo *ductus venosus* e com o sangue vindo das veias hepáticas. A aurícula direita recebe também o sangue proveniente da veia cava superior. Devido a características anatómicas da aurícula direita, o sangue proveniente da veia cava inferior é orientado preferencialmente para a aurícula esquerda através do *foramen ovale*, juntando-se ao sangue venoso pulmonar. Este sangue, relativamente oxigenado, é de seguida, bombeado pelo ventrículo esquerdo para a metade superior do corpo, irrigando o coração e o cérebro.²

A maioria do sangue ejetado pelo ventrículo direito (90%) é desviada para a aorta descendente através do canal arterial (*ductus arteriosus*). Este *shunt* é

TABELA 2 Revisão de 2003 da nomenclatura e classificação da hipertensão pulmonar.

Hipertensão arterial pulmonar	<ol style="list-style-type: none"> 1. hipertensão pulmonar arterial idiopática 2. hipertensão pulmonar arterial familiar 3. hipertensão arterial pulmonar associada a: <ol style="list-style-type: none"> a. doença do colagénio vascular b. cardiopatia com shunt esquerdo-direito c. hipertensão portal d. infecção por vírus da imunodeficiência humana e. drogas e toxinas f. patologia da tiróide g. outras: doenças de armazenamento do glicogénio; doença de Gaucher; telangiectasia hemorrágica hereditária, hemoglobopatias, síndromes mieloproliferativas; esplenectomia h. doença veno-oclusiva pulmonar i. hemangiomas capilares pulmonares
Hipertensão venosa pulmonar	<ol style="list-style-type: none"> 1. cardiopatia auricular ou ventricular esquerda 2. doença valvular cardíaca esquerda
Hipertensão pulmonar associada a hipoxia (doenças respiratórias)	<ol style="list-style-type: none"> 1. doença pulmonar obstrutiva crónica 2. doença intersticial pulmonar 3. perturbações respiratórias do sono 4. exposição crónica a altitude elevada 5. doença pulmonar neonatal 6. displasia alvéolo-capilar 7. outras

TABELA 2 Revisão de 2003 da nomenclatura e classificação da hipertensão pulmonar.

Hipertensão pulmonar devida a doença trombo-embólica crónica	<ol style="list-style-type: none"> 1. obstrução trombo-embólica das artérias pulmonares proximais 2. obstrução trombo-embólica das artérias pulmonares distais 3. embolismo pulmonar (tumor, parasitas, corpo estranho)
Outras causas	1. sarcoidose, histiocitose X, linfangiomatose, compressão de vasos pulmonares (adenopatia, tumor, mediastinite fibrosante)

Adaptado de Proceedings of the 3rd World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension. Venice, Italy, June 23–25, 2003

condicionado pela existência de uma resistência vascular pulmonar elevada e uma resistência sistémica baixa (cerca de um décimo da resistência pulmonar, condicionada pela circulação placentária). Os restantes 10% do sangue do ventrículo direito são orientados para os pulmões através da artéria pulmonar. O circuito fica completo quando o sangue da aorta descendente retorna à placenta através das artérias umbilicais.²

MODIFICAÇÕES RESPIRATÓRIAS E HEMODINÂMICAS NA TRANSIÇÃO FETAL-NEONATAL

Uma sequência de eventos ocorre imediatamente após o nascimento de modo a permitir uma adequada oxigenação no recém-nascido separado da placenta.

O pulmão fetal é um órgão cheio de líquido que não contribui para as trocas gasosas e oferece elevada resistência ao fluxo sanguíneo.¹⁰ A baixa tensão em oxigénio do fluxo sanguíneo pulmonar fetal e a libertação de vasoconstritores endógenos como a endotelina¹ e o tromboxano, contribuem para a elevada resistência vascular pulmonar.¹¹ Com o nascimento e início dos esforços respiratórios dá-se a expansão pulmonar, com saída de líquido alveolar e “abertura” do leito vascular. O oxigénio do ar inspirado tem efeito vasodilatador, resposta mais evidente após as 31 semanas de gestação.^{12,13} A resistência vascular pulmonar sofre uma diminuição significativa, diminuindo em 50% a pressão na artéria pulmonar, associado a um aumento de 10 vezes no fluxo sanguíneo pulmonar.¹⁴ O aumento do fluxo sanguíneo pulmonar facilita as trocas gasosas. O oxigénio é o estímulo mais importante para a vasodilatação do leito vascular pulmonar, mas também a diminuição da PaCO₂ e aumento do pH contribuem para esta resposta.¹³ Estes estímulos fisiológicos promovem a libertação de vários vasodiladores, incluindo mediadores derivados do endoté-

lio, óxido nítrico e prostaglandinas.¹⁵⁻¹⁸

A enzima sintetase do óxido nítrico endotelial (eNOs) tem um papel crítico na transição da circulação pulmonar, através da produção de óxido nítrico. Esta enzima, na presença de oxigénio, converte L-arginina em L-citrulina e óxido nítrico. O oxigénio estimula a libertação de óxido nítrico directamente¹⁸ e indirectamente através do aumento da oxidação fosforilativa e libertação de ATP (adenosina trifosfato) de eritrócitos fetais oxigenados.^{18,20} O aumento e maturação da enzima eNOs ocorrem e são críticos no final da gestação, uma vez que o óxido nítrico não é armazenado e a sua síntese requer elevada expressão enzimática.²¹ O óxido nítrico inicia rápida vasodilatação por estimulação da enzima solúvel, guanilate ciclase, dentro da célula do músculo liso vascular, a qual, por sua vez, converte moléculas de guanosina trifosfato nucleótido em guanosina monofosfato cíclico (GMPc). O aumento intra-celular de GMPc diminui o influxo de cálcio e produz relaxamento do músculo liso vascular. A fosfodiesterase tipo 5, no interior da célula muscular lisa vascular, degrada o GMPc e limita a duração da vasodilatação. O óxido nítrico tem, também, papel promotor no crescimento vascular pulmonar *in utero*, em resposta ao factor de crescimento endotelial vascular (VEGF).²² Este crescimento vascular é acompanhado por crescimento alveolar.²³ Os peptídeos natriuréticos, ANP (peptídeo natriurético auricular) e peptídeo natriurético tipo B (BNP) aumentam os níveis de GMPc intracelular no músculo liso vascular, contribuindo para a vasodilatação arterial pulmonar.²⁴ De qualquer modo, o seu papel na transição fetal neonatal não está, ainda, completamente esclarecido. O sistema peptídeo natriurético – GMPc parece funcionar em paralelo com o sistema óxido nítrico- GMPc. O sistema das prostaglandinas também é activado, ao nascimento, no pulmão fetal.²⁵ Este sistema é mediador de vasodilatação vascular pulmonar, complementando o sistema do óxido nítrico. A prostaciclina (PGI₂) é o mais potente dos vasodiladores do grupo das prostaglandinas e activa a enzima adenilate ciclase na célula muscular lisa vascular, que converte ATP em AMPc (adenosina monofosfato cíclica), que diminui o influxo de cálcio intracelular e consequente relaxamento vascular. A enzima fosfodiesterase tipo 3 (PDE-3) degrada o AMPc e limita a duração da vasodilatação induzida por este mediador.

BIOLOGIA VASCULAR ALTERADA NA HPPRN

A HPPRN pode resultar de insuficiente desenvolvimento pulmonar incluindo a sua árvore vascular (hérnia diafragmática congénita, hipoplasia pulmonar), má adaptação do leito vascular na transição fetal-neonatal

(várias condições, como *stress* perinatal, hemorragia, hipoxia, asfixia, aspiração, hipoglicemia) ou desenvolvimento anómalo do leito vascular pulmonar de causa conhecida ou desconhecida. Contudo, mesmo quando há evidência de um evento perinatal (ex: aspiração de mecónio) a causa da HPPRN é um processo intra-uterino de alguma duração.³

A falência da vasodilatação vascular pulmonar após o nascimento pode resultar de inadequada oxigenação ou expansão pulmonar, bem como da falência na libertação de óxido nítrico e/ou prostaglandinas. Alterações bioquímicas no sistema óxido nítrico – GMPc incluem diminuição da expressão de eNOs,²⁶ diminuição da disponibilidade de arginina,²⁷ e diminuição da produção de óxido nítrico avaliada pela diminuição da excreção dos metabolitos urinários.²⁷ O modelo animal de HPP mostra uma consistente diminuição na expressão de eNOs nas artérias pulmonares.^{28,29} Este facto pode ser devido a alteração numa ou mais etapas do sistema óxido nítrico – GMPc. É o caso da inibição competitiva do análogo natural da arginina, arginina dimetil assimétrica, que competindo com a arginina leva a diminuição da produção de óxido nítrico.^{30,31} Também, o aumento dos níveis do peptídeo endotelina¹ inibe a enzima eNOs^{32,33} e o radical livre superóxido presente nas células vasculares pode inactivar a acção do óxido nítrico causando hipertensão pulmonar,^{34,35} bem como a diminuição da expressão de gualinate ciclase, levando a diminuição da disponibilidade de GMPc.³⁶ A exposição pré-natal a anti-inflamatórios não esteróides diminui a acção da ciclooxigenase e leva a diminuição da síntese de prostaglandinas vasodilatadoras aumenatando o risco de HPPRN.^{37,38} O uso de anti-inflamatórios não esteróides leva a constrição e/ou encerramento do canal arterial fetal, elevação das pressões nas artérias pulmonares, persistência de *shunts* direito-esquerdo após o nascimento, diminuição da libertação de óxido nítrico pelas artérias pulmonares e aumento de radicais livres de oxigénio como superóxido, peróxido de hidrogénio e peroxinitrito.^{28,29,34,35,39-41} Também se verificou que a hipertensão pulmonar intra-uterina por constrição do canal arterial leva a alterações no desenvolvimento da vascularização pulmonar e alveolar.⁴²

Recentemente, um estudo epidemiológico sugeriu uma incidência aumentada de HPPRN na exposição pré-natal aos anti-depressivos inibidores da recaptação selectiva de serotonina, durante o terceiro trimestre de gestação.⁴³ Contudo, esta associação não foi confirmada por outro estudo,⁴⁴ pelo que mais estudos são necessários para definir o efeito dos inibidores da recaptação selectiva da serotonina na circulação pulmonar fetal.

Tanto para os anti-inflamatórios não esteróides como para os inibidores da recaptação selectiva de serotonina, alguns recém-nascidos com exposição pré-natal não desenvolveram HPPRN, sugerindo uma susceptibilidade biológica com papel na patogénese da doença.³

DIAGNÓSTICO DE HPPRN

No recém-nascido de termo ou quase termo, hipoxémia significativa e lábil, desproporcional à patologia pulmonar, quando existe, é sugestivo, mas não diagnóstico de HPPRN.⁶ 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 e choque. Uma auscultação cardíaca anormal revelando um sopro sistólico de regurgitação tricúspide e um S2 proeminente pode estar presente, contudo não é diagnóstica de HPPRN.³ Muitos dos sinais clínicos de hipertensão pulmonar podem estar presentes em doentes com cardiopatia congénita cianótica, pelo que uma abordagem sistemática do doente hipoxémico é fundamental. É importante reconhecer que a utilização de altas concentrações de oxigénio e vasodilatadores pulmonares podem agravar a perfusão sistémica num recém-nascido com cardiopatia esquerda *ductus* dependente como estenose aórtica crítica, interrupção do arco aórtico, coartação da aorta ou coartação esquerdo hipoplásico.³

O estudo inicial inclui uma radiografia de tórax e análise dos gases do sangue arterial. Contudo, uma radiografia de tórax revelando patologia parenquimatosa pulmonar, não exclui uma cardiopatia congénita.³

Dependendo do grau e localização do *shunt* direito-esquerdo, vários graus de oxigenação podem ser observados em locais pré-ductais (artérias radial e temporal direitas) e pós-ductais (artéria umbilical ou de uma extremidade inferior). Uma saturação pré-ductal 20 mmHg superior é, habitualmente, considerada significativa (ou 5% superior por oximetria de pulso). No entanto, a ausência deste gradiente não exclui HPPRN, uma vez que o *shunt* predominantemente auricular não cria esta diferença. Gradientes detectáveis ocorrem quando o *shunt* direito-esquerdo é ao nível do canal arterial.² A diferença nas saturações pré e pós-ductais de oxigénio podem, também, estar associadas a coartação da aorta.

O ecocardiograma é fundamental para a correcta avaliação do recém-nascido com hipertensão pulmonar. O cateterismo cardíaco está reservado para casos seleccionados cuja investigação anterior não permita o diagnóstico.² Na prática clínica o diagnóstico e seguimento do doente com hipertensão pulmonar baseiam-se nos dados ecocardiográficos. A avaliação diagnóstica na HPPRN encontra-se resumida na **tabela 3**.⁴⁵ A associação entre hipertiróidismo neonatal e hipertensão pulmonar já foi descrita na literatura,⁴⁶⁻⁴⁸ pelo que a avaliação da função tiroideia está indicada quando não existe uma causa evidente como síndrome de aspiração ou pneumonia congénita. Um caso

fatal de hipotiróidismo congénito associado a hipertensão pulmonar em que a doente apresentava uma mutação (1207F) no gene do factor 1 de transcrição tiróideia (TTF1/NKX2.1) (cromossoma 14q13), foi descrito por Maquet E e colaboradores. Estes autores propõem que sempre que a TSH (*thyroid stimulating hormone*) se encontre elevada em associação com insuficiência respiratória não explicada deve ser efectuada a sequenciação do gene TTF1/NKX2.1.⁴⁹ Também, a associação de hipertensão pulmonar com

doenças auto-imunes e do tecido conjuntivo, nomeadamente a esclerodermia, tem sido descrita após o período neonatal.⁵⁰ No entanto, a possibilidade de mecanismos autoimunes como causa de hipertensão pulmonar neonatal já foi colocada por Morse JH e colaboradores.⁵¹ A associação entre infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e hipertensão pulmonar é rara, mas bem documentada no adulto,⁵² no entanto, descrições na criança pequena começam a surgir na literatura.⁵³

TABELA 3 – Avaliação diagnóstica na HPPRN.

Investigação	Comentários
Radiografia de tórax	Pode mostrar aumento das câmaras cardíacas ou artéria pulmonar; pulmão hipoperfundido; doença parenquimatosa pulmonar.
Electrocardiograma	Pode demonstrar hipertrofia do ventrículo direito.
Ecocardiograma	Meio de rastreio de eleição; permite o diagnóstico diferencial entre HPPRN e cardiopatia cianótica; avalia função ventricular e resposta a agentes inotrópicos. Na HPPRN 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.
Cateterismo cardíaco	<i>Gold standard</i> ; permite avaliar a pressão na artéria pulmonar, resistência vascular pulmonar, débito cardíaco e saturações de oxigénio. Permite 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 e pós ductal é considerada sugestiva.
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% é um indicador sugestivo de HPPRN. 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 HPPRN.
Teste da hiperventilação	A HPPRN 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 HPPRN 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 excluir doenças do tecido conjuntivo, HPPRN associada a doença sistémica ou infecção por HIV: hemograma (é frequente trombocitopenia cuja especificidade é desconhecida) e bioquímica (ionograma, funções renal e hepática, lesão hepática); função tiróideia; rastreio auto-imune incluindo anticorpos anti-centrómero, anti-SCL70 e UIRNP e anti-fosfolipídicos; PCR para HIV.

TABELA 3 – Avaliação diagnóstica na HPPRN.
(cont)

Investigação	Comentários
Tomografia axial computadorizada pulmonar com angiografia	Alargamento das artérias pulmonares, defeitos de preenchimento e malformações vasculares ou membranas vasculares; doença pulmonar parenquimatosa.
Ressonância magnética cardíaca	Boa visualização do ventrículo direito e defeitos cardíacos congénitos; e da circulação pulmonar com angiografia.
Ecografia abdominal	Na suspeita de doença hepática ou hipertensão portal.

Adaptado de Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland⁴³

HIPERTENSÃO PULMONAR FAMILIAR

A hipertensão arterial pulmonar familiar representa menos de 6% dos casos idiopáticos.⁵⁴ A doença é autossómica dominante com penetração incompleta e, em 50% dos casos, ligada a mutações no gene do receptor tipo II de proteínas morfogenéticas do osso (BMPR2), encontradas no cromossoma 2q31-32.⁵⁵⁻⁵⁹ As proteínas morfogenéticas do osso são parte da superfamília de citocinas TGF β (*transforming growth factor* β). Mutações no BMPR2 conferem 15% a 20% de probabilidade de desenvolver hipertensão pulmonar arterial durante a vida. A forma familiar da doença aparece mais cedo nas gerações sucessivas (antecipação genética) e é mais comum no sexo feminino.

Mutações no gene do receptor ALK-1 (*activin receptor-like kinase*) foram encontradas em doentes com hipertensão pulmonar associada a telangiectasia hemorrágica hereditária.⁶⁰ Provavelmente outros genes permanecem por ser identificados e, uma vez que apenas 15% a 20% dos indivíduos afectados de mutação BMPR2 apresentam hipertensão pulmonar, outros mecanismos estão envolvidos na génese da doença.

TRATAMENTO

A prevenção, sempre que possível, permite minorar os danos da HPPRN, sendo exemplos a identificação atempada de situações de risco, como sinais de sofrimento fetal ou de líquido amniótico com mecónio, bem como a adequada reanimação no bloco de partos de um recém-nascido com asfixia.

O tratamento da HPPRN deve ser efectuado em centros especializados por equipa multidisciplinar experiente.⁴⁵ A resposta ao tratamento é menos previsível na criança, pelo que a monitorização contínua

e possíveis rápidas modificações nas atitudes terapêuticas podem ser necessárias.⁴⁵ A investigação da causa subjacente e o tratamento direccionado devem ser iniciados o mais precocemente possível.⁶¹

O tratamento tem como objectivo prevenir lesões orgânicas causadas pela hipoxia e barotrauma.⁶ Em simultâneo com o tratamento da doença de base devem ser corrigidos todos os desequilíbrios associados como hipovolémia, hipo ou hipertermia, hipoglicemia, acidose, policitemia, anemia, pneumotórax, hipotensão sistémica, hipocalcémia e hipomagnese-mia. É importante manter uma adequada resistência vascular sistémica, enquanto se tenta selectivamente diminuir a resistência vascular pulmonar.⁶ É importante manter uma normovolémia, pois a hipovolémia agrava o *shunt* direito-esquerdo.⁶

Manipulação mínima e sedação

Devido à lábil estabilidade clínica e de oxigenação, pequenos estímulos podem provocar deterioração clínica importante. A manipulação deve ser mínima, as aspirações endotraqueais não devem ser efectuadas “por rotina” mas apenas se indicadas. Todos os estímulos, nomeadamente luminosos, auditivos e tácteis devem ser reduzidos ao mínimo.

O uso de sedativos e relaxantes musculares tem sido prática generalizada, com o objectivo de minimizar variações na oxigenação e facilitar a ventilação. No entanto, esta prática não foi ainda testada em estudos aleatorizados.³ Estes fármacos apresentam efeitos adversos e frequentemente induzem hipotensão, edema generalizado e deterioração da função pulmonar com o uso prolongado. A hipotensão é mais comum quando são combinados sedativos com relaxantes musculares. Os relaxantes musculares têm sido associados a maior incidência de défice auditivo nos sobreviventes de HPPRN, contudo o mecanismo desta associação é desconhecido.⁶² Os diuréticos, frequentemente

utilizados no tratamento do edema secundário ao relaxamento muscular, também se associam ao risco de déficit auditivo.⁶³ Embora a sedação possa ser necessária para o conforto do doente ventilado, alguns autores não recomendam o uso de relaxantes musculares “por rotina” mas aceitam o seu uso por necessidade por períodos não superiores a 48 horas.³

Ventilação mecânica

A ventilação mecânica facilita o recrutamento alveolar e a expansão pulmonar, melhorando a relação ventilação/perfusão. A estratégia ventilatória deve recrutar as áreas atelectásicas evitando simultaneamente a sobredistensão. Manter a PaO₂ entre 60 e 90 mmHg é importante para a adaptação pós-natal e não há evidência de que uma PaO₂ superior a 100 mmHg cause mais redução na resistência vascular pulmonar.³ Inicialmente é sensato usar uma fração de oxigênio no ar inspirado (FiO₂) de 100%, e efectuar uma diminuição gradual e lenta. O objectivo é manter uma adequada e estável oxigenação com o mínimo de pressões. Este objectivo consegue-se habitualmente com a ventilação convencional. Quando o recém-nascido não consegue ser adequadamente oxigenado com a ventilação convencional, a ventilação por alta frequência oscilatória deve ser considerada precocemente.

A hiperventilação deve ser evitada e a pressão parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) deve ser superior a 30 mmHg, e valores de 40-50 mmHg, ou mesmo superiores, são aceitáveis desde que a oxigenação seja adequada.⁶⁴

A prática tradicional de manter uma PaO₂ elevada (> 100 mmHg) e uma PaCO₂ baixa, de modo a provocar vasodilatação pulmonar não tem demonstrado benefício e pode ser potencialmente lesiva para a perfusão pulmonar e cerebral.³ O efeito da hiperventilação na circulação pulmonar parece estar relacionada com a elevação do pH.⁶⁵ A hipocarbica e a alcalose diminuem a perfusão cerebral e associaram-se a déficit auditivo e lesões neurológicas.^{66,67}

A hiperventilação e a alcalose induzem hipocalcemia, disfunção miocárdica e hipotensão sistémica. A alcalose diminui a libertação de oxigênio pela hemoglobina, o que pode potencialmente diminuir a entrega de oxigênio aos tecidos.³

Surfactante

A utilização de surfactante exógeno facilita a expansão alveolar na doença parenquimatosa. O efeito benéfico do surfactante tem sido documentado em casos de síndrome de aspiração meconial, sépsis com pneumonia e doença das membranas hialinas.^{64,68}

Agentes vasopressores e cardiotónicos

O suporte vasopressor deve ser considerado um componente essencial na abordagem da HPPRN. Uma pressão sistémica adequada (> 40 mmHg) é necessária para diminuir o *shunt* direito-esquerdo, manter um adequado enchimento do ventrículo direito e um débito cardíaco adequado.³ A dopamina é o agente mais utilizado neste propósito. A dobutamina, embora melhore o débito cardíaco, tem menor efeito vasopressor. A milrinona, um inibidor da fosfodiesterase tipo 3, tem sido utilizada algumas vezes no tratamento da hipotensão e melhoria do débito cardíaco.⁶⁴ Recentemente foi demonstrado que o uso de noreadrenalina se associou a aumento da pressão sistémica e melhoria da oxigenação na HPPRN.⁶⁹ O hematócrito deve ser mantido acima dos 35%.⁷⁰

Terapêutica com óxido nítrico inalado

O óxido nítrico inalado (NOi) foi um marco na terapêutica vasodilatadora pulmonar.³ Estudos clínicos controlados demonstraram que o NOi melhora a oxigenação de uma proporção significativa de recém-nascidos de termo e quase termo (> 34 semanas de gestação) com HPPRN. O seu uso está aprovado, desde o ano 2000, pela *US Food and Drug Administration*. O NOi atinge o espaço alveolar e difunde para o músculo liso da parede das artérias pulmonares adjacentes. O NOi causa vasodilatação através do aumento do GMPc intracelular no músculo liso. Uma vez que é preferencialmente distribuído aos segmentos ventilados (e não aos atelectásicos), provoca uma maior perfusão destes segmentos, pelo que um bom recrutamento alveolar é importante na HPPRN. À medida que o NO progride através da parede vascular até ao lúmen arterial, é inativado pela hemoglobina, ficando o seu efeito limitado à circulação pulmonar.³

A melhoria na oxigenação é geralmente evidente em minutos após iniciar a medicação, o que facilita a oxigenação do doente severamente hipóxico. No entanto, já tivemos casos cuja resposta se verificou entre as quatro e as cinco horas após o início da terapêutica. Vários estudos demonstraram que o NOi diminui a necessidade de ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) e mortalidade no recém-nascido de termo e quase termo com HPPRN e insuficiência respiratória hipóxica.⁷²⁻⁷⁶ O NOi melhora a oxigenação em cerca de 70% ou mais dos recém-nascidos com HPPRN, sendo as melhores respostas observadas nas formas idiopáticas.^{8,72,75}

Estudos prévios sugerem a dose inicial de 20 ppm como a mais adequada, com efeito verificado entre os cinco e os 20 ppm.⁸ Doses superiores a 20 ppm não demonstraram mais eficácia e associaram-se a mais

efeitos adversos.^{72, 77} No nosso serviço, alguns casos responderam a doses tão elevadas como 40 ppm. O início do NOi deve ser antes ou logo no início da insuficiência respiratória, quando se obtêm dois índices de oxigenação igual ou superior a 20.³

Existem três efeitos adversos potenciais do NOi: (1) metemoglobinemia, gerada pela oxidação da hemoglobina pelo NO (manter < 2%); (2) exposição ao dióxido de nitrogénio gerado pela reacção do NO com o oxigénio (manter < 0,5 ppm); (3) inibição da agregação plaquetária pelo NO. Estes efeitos adversos surgem habitualmente com doses de NOi superiores a 40 ppm.³

A descontinuação da terapêutica com NOi pode provocar vasoconstricção rebound. A descontinuação só deve ser iniciada quando a FiO₂ é de 0,60, e deve ser gradual e lenta (1 ppm ou menos, sobretudo a partir dos 5 ppm).^{3, 70} A duração da terapêutica varia com a etiologia, mas geralmente inferior a 5 dias.⁷⁰ A dependência prolongada de NOi está associada a anomalias pulmonares subjacentes, como hipoplasia pulmonar ou displasia alvéolo-capilar. Apesar da terapêutica com NOi ser eficaz na HPPRN, deve ser considerada como uma estratégia clínica global. A falência da terapêutica com NOi ou a não retirada do NOi em cinco dias obriga a uma revisão clínica do doente bem como de toda a estratégia terapêutica.

Recomenda-se a utilização de NOi antes da exposição prolongada a elevadas fracções de oxigénio inspirado ou suporte ventilatório máximo. A exposição a oxigénio a 100%, mesmo que por breves períodos pode induzir disfunção vascular, aumentando o *stress* oxidativo e impedindo a resposta subsequente ao NOi.⁷⁸ O NOi permite uma rápida diminuição da FiO₂ e diminui o stress oxidativo no modelo animal de HPPRN.⁷⁹

A terapêutica com NOi não tem sido eficaz em muitos casos de hérnia diafragmática congénita, apesar de evidência clínica e ecocardiográfica de HPPRN.⁸⁰ Também não diminuiu a mortalidade ou a necessidade de ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) em recém-nascidos com hérnia diafragmática congénita.⁸⁰ Por outro lado, a terapêutica com NOi não demonstrou eficácia em cerca de 30% dos casos de HPPRN.^{8, 72}

Sildenafil

A fosfodiesterase 5 (PDE5) é abundante no tecido pulmonar e degrada o GMPc (este causa captação de cálcio para o retículo sarcoplasmático que é usado na vasodilatação do músculo arterial pulmonar). O sildenafil, um inibidor da PDE5, prolonga a semi-vida do GMPc e teoricamente potencia a acção do óxido nítrico endógeno e inalado.³ Estudos não controlados

demonstraram que o sildenafil tem efeito sinérgico com o NOi. Alguns casos clínicos demonstraram que o sildenafil atenua a hipertensão pulmonar *rebound* após retirada do NOi em doentes com cardiopatia congénita.⁸¹

Um pequeno estudo aleatorizado com sildenafil oral *versus* placebo foi interrompido após a morte de cinco entre seis recém-nascidos do grupo placebo comparado com a morte de um em sete no grupo de sildenafil.⁸² Neste estudo verificou-se melhoria na oxigenação no grupo com sildenafil, entre as seis e as 12 horas após a primeira dose. Não foi documentada hipotensão arterial neste estudo. Tem também sido questionada a possibilidade de maior risco de retinopatia da prematuridade. O sildenafil endovenoso, não disponível para uso clínico, tem sido associado a hipotensão sistémica.⁸³

Estudos experimentais no animal demonstraram que o verdenafil, outro inibidor da fosfodiesterase, tem mais eficácia que o sildenafil *in vitro*.^{84, 85}

De qualquer modo, a experiência no recém-nascido é ainda restrita sendo necessários estudos mais alargados de modo a poder avaliar os riscos e os benefícios.

Agonistas da prostaciclina

A prostaciclina (PGI₂) é um vasodilatador endógeno com acção no músculo liso via AMPc, causando vasodilatação pulmonar e sistémica.⁶¹ Tem um efeito sinérgico com o NOi, uma vez que actua por outro mecanismo, podendo ser utilizada em simultâneo, ou na retirada do NOi.⁶¹ Os análogos da prostaciclina podem ser utilizados por via endovenosa (epoprostenol, treprostínil), 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 sistémica.⁸⁶ A interrupção da perfusão pode causar rápido aumento da resistência vascular pulmonar, colapso hemodinâmico e morte.⁸⁶

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.³ A prostaciclina inalada já foi usada com êxito no recém-nascido com HPPRN refractária ao NOi.⁸⁷

Não existe experiência com o beraprost no recém-nascido, no entanto a sua eficácia parece menor que a dos análogos endovenosos.⁶¹

Milrinona

O inibidor da fosfodiesterase 3 (PDE3), milrinona, demonstrou melhoria da hipertensão pulmonar e função cardíaca no pós-operatório de cardiopatia congénita.⁸⁸ A perfusão de milrinona tem sido testada em estudos não controlados. Bassler e colaboradores⁸⁹ e McNamara e colaboradores⁹⁰ demonstraram uma elevação na PaO₂ e diminuição do índice de oxigenação em resposta à perfusão de milrinona em recém-nascidos com hipertensão pulmonar refractária a NOi. Se esta melhoria foi devida à acção da milrinona ou à resolução espontânea da doença só poderá ser avaliada em estudos aleatorizados.

O efeito da milrinona no AMPc pode ser aditivo ao da prostaciclina inalada e complementar ao NOi.³

Antagonistas dos receptores da endotelina

A endotelina 1 (ET-1) actua nos receptores ET_A e ET_B das células musculares lisas arteriais pulmonares.⁶¹ A activação de ET_A e ET_B no músculo liso causa vasoconstrição e a activação da ET_B no endotélio liberta NO causando vasodilatação. Este balanço entre vasodilatação e vasoconstrição parece estar alterado em doente com HPPRN.⁶¹

O bosentan é um antagonista não selectivo dos receptores da endotelina 1 (ET_A e ET_B) que demonstrou melhoria hemodinâmica e da qualidade de vida em adultos e crianças com hipertensão pulmonar.⁶¹ Cerca de 10% dos doentes apresentaram toxicidade hepática. A experiência com o uso de bosentan no recém-nascido é escassa.^{91,92}

O sitaxsentan, um antagonista selectivo ET_A foi usado com sucesso no adulto com hipertensão pulmonar, sem evidência de toxicidade hepática. Não existe experiência actual no recém-nascido.⁶¹

Oxigenação por membrana extracorporeal

A oxigenação por membrana extracorporeal (ECMO) tem indicação no recém-nascido acima das 34 semanas de gestação com HPPRN sem resposta a outras terapêuticas e que reúne critérios para ECMO. O recurso à ECMO tem vindo a diminuir com a maior utilização do NOi, novos fármacos disponíveis para tratamento da HPPRN, optimização da ventilação mecânica incluindo ventilação com alta frequência, uso de surfactante exógeno e todo o suporte nutricional e metabólico. Ultimamente parece ter sido mais utilizada em casos de HPPRN por hipoplasia pulmonar secundária a hérnia diafragmática congénita.³

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 HPPRN.⁷⁹

A administração antenatal de betametasona reduz o stress oxidativo e melhora a resposta ao NO no modelo animal de HPPRN.⁹³ 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).³

A L-arginina é um substrato para a síntese de NO endógeno e a sua suplementação encontra-se em estudo como alternativa à terapêutica com NOi na HPPRN.⁶¹

HIPERTENSÃO PULMONAR NO RECÉM-NASCIDO PRÉ-TERMO

A HPPRN tem sido documentada por ecocardiografia no recém-nascido pré-termo com idade gestacional inferior a 30 semanas com hipoxémia refractária ao tratamento com surfactante exógeno.⁵ Os factores de risco identificados foram a ruptura prolongada de membranas, a hipoplasia pulmonar e a restrição de crescimento intra-uterino.

A hipertensão pulmonar tem vindo, também, a ganhar crescente reconhecimento na doença pulmonar crónica da prematuridade (displasia broncopulmonar) em sobreviventes de prematuridade extrema.⁹⁴ A diminuição do número de vasos sanguíneos pulmonares, a arquitectura pulmonar alterada, episódios de hipoxémia e hipercápnia contribuem para o desenvolvimento da hipertensão pulmonar na doença pulmonar crónica do pré-termo. Um estudo retrospectivo observacional de 42 recém-nascidos pré-termo com displasia broncopulmonar demonstrou severa hipertensão pulmonar em 43%, diagnosticada a uma idade pós-natal mediana de 4,8 meses.⁹⁴ A taxa de sobrevivência desta amostra foi de 64% aos seis meses após o diagnóstico de hipertensão pulmonar. Nesta amostra, a hipertensão pulmonar severa foi um factor de risco significativo de mortalidade. É importante reconhecer que a hipertensão pulmonar pode desenvolver-se no pré-termo com displasia broncopulmonar após a alta da unidade de cuidados intensivos neonatais. As terapêuticas com NOi e sildenafil

têm demonstrado benefício nestes doentes. Embora a segurança do sildenafil a longo prazo ainda não esteja estabelecida, este fármaco tem sido utilizado por períodos de um a dois anos, em casos isolados, sem efeitos adversos.⁹⁵ Um caso de severa retinopatia da prematuridade foi documentado num recém-nascido pré-termo tratado com sildenafil às 29 semanas de idade gestacional, levantando questões quanto à segurança deste fármaco durante o período de vulnerabilidade para desenvolvimento de retinopatia da prematuridade.⁹⁶ Permanece desconhecido se o NOi ou o sildenafil melhoram a sobrevida e estimulam a angiogénese e crescimento pulmonar em crianças com displasia broncopulmonar, embora estes efeitos benéficos tenham sido documentados em modelos animais.⁹⁷

PROGNÓSTICO

A taxa de sobrevivência na HPPRN é superior a 90%. No entanto, existe considerável diferença na sobrevivência e sequelas a longo prazo na dependência da causa da HPPRN.³

Vários estudos avaliaram o neurodesenvolvimento de sobreviventes de HPPRN aos 18 – 24 meses de vida.⁹⁸⁻¹⁰¹ Estes estudos identificaram significativo risco para deficiência auditiva bem como outras alterações do 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.

Correspondência:

Gustavo Rocha
Serviço de Neonatologia /
Departamento de Pediatria
Hospital de São João – Piso 2
Al. Prof. Hernâni Monteiro
4200–319 Porto

Email:

gusrocha@oninet.pt

REFERÊNCIAS

1. Gersony WM, Duc GV, Sindair JC. "PFC syndrome" (persistence of the fetal circulation). *Circulation* 1969; 40 (Suppl 3): 87.
2. Lucas VW, Ginsberg H. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. In: Goldsmith JR, Karotkin EH, editors. *Assisted Ventilation of the Neonate*. 4th edition. Philadelphia: Saunders; 2003. p 398 – 403.
3. Konduri GG, Kim UO. Advances in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56: 579 – 600.
4. 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 variation and outcomes. *Pediatrics* 2000; 105: 14 – 20.
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. Rothstein R, Paris Y, Quizon A. Pulmonary hypertension. *Pediatrics in Review* 2009; 30: 39 – 46.
7. Proceedings of the 3rd World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension. Venice, Italy, June 23 – 25, 2003. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (suppl 12): 1S – 90S.
8. Konduri GG, Chalfield BA, Hall SM, McMurry IF, Ehrenkranz RA, Singhal N, et al. A randomized trial of early versus standard inhaled nitric oxide therapy in term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure. *Pediatrics* 2004; 113: 559 – 64.
9. Yoder BA, Kirsch EA, Barth WH, Gordon MC. Changing obstetric practices associated with decreasing incidence of meconium aspiration syndrome. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 731 – 9.
10. Dawes GS, Mott JC, Widdicombe JG, Wyatt DG. Changes in the lungs of the newborn lamb. *J Physiol* 1953; 121: 141 – 62.
11. Lakshminirsimha S, Steinhorn RH. Pulmonary vascular biology during neonatal transition. *Clin Perinatol* 1999; 26: 601 – 19.
12. Rasanen J, Wood DC, Debbs RH, Cohen J, Weiner S, Huhta JC. Reactivity of the human fetal pulmonary circulation to maternal oxygenation increases during the second half of pregnancy: a randomized study. *Circulation* 1998; 97: 257 – 62.
13. Morin FC 3rd, Egan EA, Ferguson W, Lundgren CE. Development of pulmonary vascular response to oxygen. *Am J Physiol* 1988; 254: H542 – 6.
14. Cassin S, Dawes GS, Mott GC, Ross BB, Strang LB. The vascular resistance of the foetal and newly ventilated lung of the lamb. *J Physiol* 1964; 171: 61 – 79.
15. Abman SH, Chalfield BA, Hall SM, McMurry IF. Role of endothelium-derived relaxing factor during transition of pulmonary circulation at birth. *Am J Physiol* 1990; 259: H 1921 – 7.
16. Tikitsky MH, Morin FC III. Increasing oxygen tension dilates fetal pulmonary circulation via endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol* 1993; 265 (1 Pt 2): H 376 – 80.
17. Shaul PW, Wells LB. Oxygen modulates nitric oxide production selectively in fetal pulmonary endothelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 11: 432 – 8.
18. Shaul PW, Campbell WB, Farrar MA, Magness RR. Oxygen modulates prostacyclin synthesis in ovine fetal pulmonary arteries by an effect on cyclooxygenase. *J Clin Invest* 1992; 90: 2147 – 55.
19. Konduri GG, Mattei J. Role of oxidative phosphorylation and ATP release in birth related pulmonary vasodilation in fetal lambs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H 1600 – 8.
20. Konduri GG, Mital S, Gervasio CT, Rotta AT, Forman K. Purine nucleotides contribute to pulmonary vasodilation caused by birth related stimuli in the ovine fetus. (*Heart Circ Physiol* 41). *Am J Physiol* 1997; 272: H 2377 – 84.
21. Shaul PW, Farrar MA, Magness RR. Pulmonary endothelial nitric oxide production is developmentally regulated in the fetus and newborn. *Am J Physiol* 1993; 265 (*Heart Circ Physiol* 34): H1056 – 63.
22. Gien J, Seedorf GJ, Balasubramanian V, Markham N, Abman SH. Intrauterine pulmonary hypertension impairs angiogenesis in vitro: role of vascular endothelial growth factor nitric oxide signalling. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1146 – 53.
23. Grover TR, Parker TA, Markham NE, Abman SH. rhVEGF treatment preserves pulmonary vascular reactivity and structure in an experimental model of pulmonary hypertension in fetal sheep. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 289: L 315 – 21.
24. Matsushita T, Hislop AA, Boels PJ, Deutsch J, Haworth SG. Changes in ANP responsiveness of normal and hypertensive porcine intrapulmonary arteries during maturation. *Pediatr Res* 1999; 46: 411 – 8.
25. Leffler CW, Hessler JR, Green RS. The onset of breathing at birth stimulates pulmonary arterial prostacyclin synthesis. *Pediatr Res* 1984; 18: 938 – 42.
26. Villanueva ME, Zaher FM, Svinarich DM, Konduri GG. Decreased gene expression of endothelial nitric oxide synthase in newborns with persistent pulmonary hypertension. *Pediatr Res* 1998; 44: 338 – 43.
27. Pearson DL, Dawling S, Walsh W, Haines JL, Christman BW, Bazyk A, et al. Neonatal pulmonary hypertension: urea-cycle intermediates, nitric oxide production and carbamoylphosphate synthetase function. *N Engl J Med* 2001; 344: 1832 – 8.
28. Shaul PW, Yuhanna IS, German Z, Chen Z, Steinhorn RH, Morin FC 3rd. Pulmonary endothelial NO synthase gene expression is decreased in fetal lambs with pulmonary hypertension. *Am J Physiol* 1997; 272 (*Lung Cell Mol Physiol*): L 1005 – 12.
29. Villamor E, Le Cras TD, Horan MP, Halbower AC, Tudor RM, Abman SH. Chronic intrauterine pulmonary hypertension impairs endothelial nitric oxide synthase in the ovine fetus. *Am J Physiol* 1997; 272 (*Lung Cell Mol Physiol*): L 1013 – 20.
30. Arrigoni FL, Vallance P, Haworth SG. Metabolism of asymmetric dimethylarginines is regulated in the lung developmentally and with pulmonary hypertension induced by hypobaric hypoxia. *Circulation* 2003; 107: 1195 – 201.
31. Pullamsetti S, Kiss L, Ghofrani HA, Voswinkel R, Haredza P, Klepetko W, et al. Increased levels and reduced catabolism of asymmetric and symmetric dimethylarginines in pulmonary hypertension. *FASEB J* 2005; 19: 1175 – 7.
32. Rosenberg AA, Kennaugh J, Koppenhaffer SL, Loomis M, Chalfield BA, Abman SH. Elevated immunoreactive endothelin-1 levels in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 1994; 124: 489 – 90.
33. Wedgwood S, Black SM. Endothelin-1 decreases endothelial NOS expression and activity through ETA receptor-mediated generation of hydrogen peroxide. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 288: L 480 – 7.
34. Brennan LA, Steinhorn RH, Wedgwood S, Mata-Greenwood E, Roark EA, Russell JA, et al. Increased superoxide generation is associated with pulmonary hypertension in fetal lambs: a role for NADPH oxidase. *Cir Res* 2003; 92: 683 – 91.
35. Konduri GG, Bakhtashvili I, Eis A, Pritchard K Jr. Oxidant stress from uncoupled nitric oxide synthase impairs vasodilation in fetal lambs with persistent pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H 1812 – 20.
36. Tzao C, Nickerson PA, Russell JA, Gugino SE, Steinhorn RH. Pulmonary hypertension alters soluble guanylate cyclase activity and expression in pulmonary arteries isolated from fetal lambs. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 97 – 105.
37. Csaba IF, Sulyok E, Erd T. Relationship of maternal treatment with indomethacin to persistence of fetal circulation syndrome. *J Pediatr* 1978; 92: 484.
38. Rubaltelli FF, Chiozza ML, Zanardo V, Cantarutti F. Effect on neonate of maternal treatment with indomethacin. *J Pediatr* 1979; 94: 161.
39. Alano MA, Ngougma E, Ostrea EM, Konduri GG. Analysis of nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2001; 107: 519 – 23.
40. Abman SH, Shanley PF, Accurso F. Failure of postnatal adaptation of the pulmonary circulation after chronic intrauterine pulmonary hypertension in fetal lambs. *J Clin Invest* 1989; 83: 1849 – 58.
41. Morin FC. Ligating the ductus arteriosus before birth causes persistent pulmonary hypertension in newborn lamb. *Pediatr Res* 1989; 25: 245 – 50.

42. Grover TR, Parker TA, Balasubramaniam V, Markham NE, Abman SH. Pulmonary hypertension impairs alveolarization and reduces lung growth in the ovine fetus. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 288: L 648 – 54.
43. Chambers CD, Hernandez-Dias S, Van Mater LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, et al. Selective serotonin-re-uptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006; 354: 579 – 87.
44. Andrade SE, Mc Phillips H, Loren D, Raebel MA, Lane K, Livingston J, et al. Antidepressant medication use and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacopiedmiol Drug Saf* 2009; 18: 246 – 52.
45. 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.
46. O'Donovan D, McMahon C, Costigan C, Oslizlok P, Duff D. Reversible pulmonary hypertension in neonatal Graves disease. *Ir Med J* 1997; 90: 147 – 8.
47. Zimmerman D. Fetal and neonatal hyperthyroidism. *Thyroid* 1999; 9: 727 – 33.
48. Oden J, Cheifetz IM. Neonatal thyrotoxicosis and persistent pulmonary hypertension necessitating extracorporeal life support. *Pediatrics* 2005; 115: e105 – 8.
49. Maquet E, Costagliola S, Parma J, Christophe-Hobertus C, Oligny L, Fournet JC, et al. Lethal respiratory failure and mild primary hypothyroidism in a term girl with a de Novo heterozygous mutation in the TITF1/NKX2.1 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 197 – 203.
50. Mukerjee D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1088 – 93.
51. Morse JH, Barst RJ, Whitman HH 3rd, Fotino M, Jacobs JC. Isolated pulmonary hypertension in the grandchild of a kindred with scleroderma (systemic sclerosis): "neonatal scleroderma"? *J Rheumatol* 1989; 16: 1536 – 41.
52. Degano B, Sitbon O, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension and HIV infection. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30: 440 – 7.
53. Feiterna-Sperling C, Huseman D, Timme J, Buhner C, Obladen M. Resolution of human immunodeficiency virus type 1 infection-related severe pulmonary hypertension in a low-birth-weight infant. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 564 – 7.
54. Rich S, Dantzker, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216 – 23.
55. Nichols WC, Koller DL, Slovis B, Foroud T, Terry VH, Arnold ND, et al. Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31-q32. *Nat Genet* 1997; 15: 277 80.
56. Morse JH, Jones AC, Barst RJ, Hodge SE, Wilhelmsen KC, Nygaard TG. Mapping of familial primary pulmonary hypertension locus (PPH1) to chromosome 2q31-q32. *Circulation* 1997; 95: 2603 – 6.
57. Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor.II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 737 – 744.
58. Lane KB, Machado RD, Pauculo MW, Thomson JR, Phillips JA 3rd, Loyd JE, et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension: The International PPH Consortium. *Nat Genet* 2000; 26: 81 – 4.
59. Newman JH, Wheeler L, Lane KB, Loyd E, Gaddipati R, Phillips JA 3rd, et al. Mutation in the gene for bone morphogenetic protein receptor II as a cause of primary pulmonary hypertension in a large kindred. *N Engl J Med* 2001; 345: 319 – 24.
60. Harrison RE, Flanagan JA, Sankel M, Abdalla SA, Rowell J, Machado RD, et al. Molecular and functional analysis identifies ALK-1 as the predominant cause of pulmonary hypertension related to hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2003; 40: 865 – 71.
61. Hawkins A, Tulloh R. Treatment of pediatric pulmonary hypertension. *Vascular Health and Risk Management* 2009; 5: 509 – 24.
62. Cheung PY, Tyebkhan JM, Peliowski, Ainsworth W, Robertson CM. Prolonged use of pancuronium bromide and sensorineural hearing loss in childhood survivors of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr* 1999; 135: 233 – 9.
63. Robertson C, Tyebkhan JM, Peliowski A, Etches PC, Cheung PY. Ototoxic drugs and sensorineural hearing loss following severe neonatal respiratory failure. *Acta Paediatr* 2006; 95: 214 – 23.
64. Abman SH. Recent advances in the pathogenesis and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Neonatology* 2007; 91: 283 – 90.
65. 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.
66. Hendricks-Munoz KD, Walton JP. Hearing loss in infants with persistent fetal circulation. *Pediatrics* 1988; 81: 650 – 6.
67. Marron MJ, Crisafi MA, Driscoll JM Jr, Wung JT, Driscoll YT, Fay TH et al. Hearing loss and neurodevelopmental outcome in survivors of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 1992; 90: 392 – 6.
68. 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. *J Pediatr* 1998; 132: 40 – 7.
69. Tourneux P, Rakeza T, Bouissou A, Krim G, Storme L. Pulmonary circulatory effects of norepinephrine in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 2008; 153: 345 – 9.
70. Gonçalves G, Birne A, Chaves F. Hipertensão pulmonar e terapêutica com óxido nítrico. Consensos Nacionais em Neonatologia. Seção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria. Anglini Farmacêutica. Coimbra 2004: 89 - 95
71. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Use of inhaled nitric oxide. *Pediatrics* 2000; 106: 344 – 5.
72. The 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.
73. Roberts JD, Fineman JR, Morin FC 3rd, Shaul PW, Rimar S, Shreiber MD et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 1997; 336: 605 – 10.
74. Christou H, Van Marter LJ, Wessel DL, Allred EN, Kane JW, Thompson JE et al. Inhaled nitric oxide reduces the need for extracorporeal membrane oxygenation in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Crit Care Med* 2000; 28: 3722 – 7.
75. Clark RH, Kuesser TJ, Walker MW, Southgate WM, Huckaby JL, Perez JA et al. Low dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group*. *N Engl J Med* 2000; 342: 469 – 74.
76. Wessel DL, Adatia I, Van Marter LJ, Thompson JE, Kane JW, Stark AR et al. Improved oxygenation in a randomised trial of inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 1997; 100: E7.
77. Davidson D, Barefield ES, Katzwinkel J, Dudell G, Damask M, Straube R et al. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double masked, placebo controlled, dose-response, multicenter study. *Pediatrics* 1998; 101: 325 – 34.
78. Lakshminrusimha S, Russel JA, Steinhorn RH, Swartz DD, Ryan RM, Gugino SF et al. Pulmonary hemodynamics in neonatal lambs resuscitated with 21%, 50% and 100% oxygen. *Pediatr Res* 2007; 62: 313 – 8.
79. 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.
80. Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 1997; 99: 838-45.
81. Atz AM, Wessel DL. Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxide withdrawal. *Anesthesiology* 1999; 91: 307 – 10.
82. Baquero H, Soliz A, Neira F, Venegas ME, Sola A. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized, blinded study. *Pediatrics* 2006; 117: 1077 – 83.
83. Travadi JN, Patole SK. Phosphodiesterase inhibitors for persistent pulmonary hypertension of the newborn: a review. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 529 – 35.
84. Teixeira CE, Priviero FB, Webb RC. Differential effects of the phosphodiesterase type 5 inhibitors sildenafil, verdenafil, and tadalafil in rat aorta. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316: 654 – 61.
85. Toque HA, Teixeira CE, Priviero FB, Morganti RP, Antunes E, De Nucci G. Verdenafil, but not sildenafil or tadalafil, has calcium-channel blocking activity in rabbit isolated pulmonary artery and human washed platelets. *Br J Pharmacol* 2008; 154: 787 – 96.
86. Takaoka S, Faul JL, Doyle R. Current therapies for pulmonary arterial hypertension. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 11: 137 – 48.
87. 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.
88. Chang AC, Atz AM, Wernovsky G, Burke RP, Wessel DL. Milrinone: systemic and pulmonary hemodynamic effects in neonates after cardiac surgery. *Crit Care Med* 1995; 23: 1907 – 14.
89. Bassler D, Choong K, McNamara P, Kirpalani H. Neonatal persistent pulmonary hypertension treated with milrinone: four case reports. *Biol Neonate* 2006; 89: 1 – 5.
90. 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.
91. Goissen C, Ghyselen L, Tourneux P, Krim G, Storme L, Bou P, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn with transposition of the great arteries: successful treatment with bosentan. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 437 – 40.
92. Nakwan N, Choksuchar D, Saksawad R, Thammachote P, Nakwan N. Successful treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn with bosentan. *Acta Paediatr* 2009; 98: 1683 – 5.
93. 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.
94. Khemani E, McElhinney DB, Rhein L, Andrade O, Lacro RV, Thomas KC et al. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: clinical features and outcomes in the surfactant era. *Pediatrics* 2007; 120: 1260 – 9.
95. Mourani PM, Sontag MK, Ivy DD, Abman SH. Effects of long-term sildenafil treatment for pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease. *J Pediatr* 2009; 154: 379 – 84.
96. Marsh CS, Marden B, Newsom R. Severe retinopathy of prematurity (ROP) in a premature baby treated with sildenafil acetate (Viagra) for pulmonary hypertension. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 306 – 7.
97. Arul N, Konduri GG. Inhaled nitric oxide for preterm neonates. *Clin Perinatol* 2009; 36: 43 – 61.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.