



Protocolo de Atenção à Saúde

**Protocolo para Tratamento de Hipertensão Pulmonar
Persistente Neonatal**

Área(s): Neonatologia, UTI Pediátrica, Pediatria

Portaria SES-DF Nº 0000 de data , publicada no DODF Nº 0000 de data .

1- Metodologia de Busca da Literatura

1.1 Bases de dados consultadas

PubMed, Cochrane Library, Medline e Protocolos de Serviço

1.2 Palavra(s) chaves(s)

Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém-Nascido; Displasia Broncopulmonar; Vasodilatadores Pulmonares; Sildenafil; Óxido Nítrico

1.3 Período referenciado e quantidade de artigos relevantes

Revisão nas bases de dados PubMed, Cochrane Library e protocolos de serviço, utilizou-se 6 artigos relacionados à síndrome hipertensão pulmonar do recém-nascido e publicados entre 2009 e 2017

2- Introdução

A hipertensão pulmonar do recém-nascido (RN) é caracterizadas pela alta resistência vascular pulmonar que resulta na inabilidade do ventrículo direito (VD) de bombear contra esta alta resistência pulmonar e leva ao shunt a nível do forame oval e com a presença do canal arterial que caracteriza a síndrome.

Assim, o tratamento dessa morbidade visa diminuir a resistência vascular pulmonar, garantir liberação de oxigênio para os tecidos e minimizar lesões induzidas pelo oxigênio e pela ventilação.

A Hipertensão Pulmonar Persistente Neonatal (HPPN) é uma síndrome caracterizada pela elevada resistência vascular pulmonar e *shunt* direito esquerdo pelo canal arterial e/ou forame oval. A HPPN é definida por uma pressão média na artéria pulmonar maior do que 25 mmHg após os primeiros três meses de vida.

No período neonatal, quando transição fisiológica caracterizada pela vasodilatação da vasculatura pulmonar pode não ocorrer por inúmeros fatores levando ao quadro de HPPN. Quando isso não ocorre, os vasos ficam constrictos e respondem ao tratamento com os vasodilatadores, como o citrato de sildenafil. Nos recém-nascidos não existe um valor específico da pressão média na artéria pulmonar para realização do diagnóstico, diferentemente de crianças mais velhas e adultos, sendo o diagnóstico realizado pela presença de *shunt* direito esquerdo associado a um aumento da pressão arterial pulmonar.

O ecocardiograma com *dopplerfluxometria* deve ser sempre obtido na suspeita clínica de HPPN (recomendação de Classe I). A presença de *shunt* D-E a nível do forame oval, identificado a ecocardiografia, indica disfunção do ventrículo direito. Nessas condições, terapias voltadas a um aumento da contratilidade do ventrículo direito levam a melhora da oxigenação, diminuição do *shunt*, mesmo com resistência vascular aumentada.

Outro mecanismo de hipertensão pulmonar consiste na parada do desenvolvimento pulmonar decorrente da Displasia Broncopulmonar, com ausência do desenvolvimento dos alvéolos e da angiogênese, que, por fim, resultam em uma remodelação vascular e obliteração do vaso devido deposição de colágeno e elastina e hipertrofia muscular.

A literatura ainda é restrita na análise do uso de Sildenafil em recém-nascidos e são necessários mais estudos controlados de seguimento a longo prazo para avaliar os riscos e benefícios da terapêutica. Apesar disso, a experiência clínica de vários centros mostram que esse tratamento se mostra benéfico e seguro para essas crianças.

3- Justificativa

O tratamento de Hipertensão Pulmonar Persistente do recém-nascido, uma síndrome conhecida há mais de 30 anos, continua a ser um desafio para médicos. Com exceção do óxido nítrico, o tratamento é limitado ao uso de drogas é baseado em evidência experimental ou no tratamento da hipertensão pulmonar persistente em adultos. Contudo a hipertensão pulmonar persistente de recém-nascidos é muito mais frequente do que em adultos e possui um melhor prognóstico.

O vasodilatador pulmonar específico mais importante é o oxido nítrico inalatório (iNO) que passa da parede do alvéolo para parede vascular e provoca seu relaxamento, sendo

considerado padrão ouro no tratamento de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. Dentre os outros vasodilatadores utilizados na prática clínica estão o Sildenafil e a Milrinona.

A Milrinona tem dupla ação, atuando como inibidor de fosfatidilesterase 3 ela aumenta a disponibilidade de cAMP (AMP cíclico) que resulta na vasodilatação pulmonar e em efeito isotrópico atuando em ventrículos direito e esquerdo.

O Sildenafil ou citrato de sildenafil atua como um vasodilatador pulmonar específico, atuando como inibidor da fosfatidilesterase 5, aumentando o cGMP (GMP cíclico) que causa vasodilatação dos vasos pulmonares. O Sildenafil tem efeito inotrópico, atuando diretamente no ventrículo direito, principalmente como hipertrofiado.

O uso do Sildenafil na terapia agressiva de hipertensão pulmonar nas crianças com displasia broncopulmonar melhorou em 88 % as alterações ecocardiográficas; reduziu o uso de iNO e a necessidade de ventilação mecânica; melhora da morbimortalidade, além da melhora hemodinâmica sustentada. A terapia prolongada com sildenafil é bem tolerada, segura e efetiva em crianças com hipertensão pulmonar e doenças pulmonares crônicas (de 28 a 950 dias, mediana de 241 dias de uso).

4- Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)

I27.0 – Hipertensão Pulmonar Primária

I27.0 – Hipertensão Pulmonar Secundária

5- Diagnóstico Clínico ou Situacional

Evidência clínica de hipertensão pulmonar e ecocardiografia com Doppler colorido (Padrão ouro)

6- Critérios de Inclusão

Evidência clínica de hipertensão pulmonar:

-RN com labilidade dos níveis de oxigenação (mais de dois episódios de queda da SatO₂ abaixo de 85%, em um período de 12 h)

-Gradiente de PaO₂ pré e pós- ductal superior a 20 mmHg ou quando a diferença de SatO₂ pré e pós-ductal for superior a 5%, deste que a SatO₂ esteja entre 70 - 95%.

Gradiente Alvéolo-arterial de O₂: P(A - a)O₂

$$P(A - a)O_2 = [(FiO_2 \times 6,35) - (PaCO_2 \times 1,25)] - PaO_2$$

> 600 mmHg: alta mortalidade

-Ecocardiografia com Doppler colorido (Padrão ouro) evidenciando shunt D-E pelo canal arterial e/ou foramen ovale e medida da pressão da artéria pulmonar através da regurgitação tricúspide com níveis suprassistêmicos.

-Índice de Oxigenação (IO) ≥ 20

Índice de Oxigenação: $MAP \times FiO_2\% / PaO_2$ e ≥ 25 : alta mortalidade
Observações:

- No caso do uso do óxido nítrico, apenas para idade gestacional ≥ 34 semanas com insuficiência respiratória hipoxêmica que requerem ventilação mecânica.
- No caso do uso de sildenafil e Milrinona necessário otimizar equilíbrio hemodinâmico, verificação de pressão arterial e uso de drogas vasoativas conforme critérios de costume da unidade.

7- Critérios de Exclusão

Contraindicação ao uso de óxido nítrico:

- Cardiopatia dependente de shunt direito-esquerdo no ducto arterioso
- Disfunção ventricular esquerda grave
- Anomalia cromossômica congênita de mau prognóstico
- Coagulopatia intratável

8- Conduta

Iniciar o tratamento da Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém-nascido com administração o óxido nítrico inalado (iNO) após considerar terapêutica adjuvante para recém-nascidos com idade gestacional ≥ 34 semanas ao nascimento, com tempo de uso estimado de cinco dias. Depois desse período considerar uso de Sildenafil.

8.1 Conduta Preventiva

A hipertensão Pulmonar Persistente do RN (HPPRN) tem etiologia multifatorial, assim as condutas preventivas da sua incidência seriam:

- 1- Controle de condições maternas, como obesidade, diabetes, asma durante o pré-natal
- 2- Atuação acertada no momento do parto, uma vez que cesárias eletivas levam a maior ocorrência de desconforto respiratório do RN e favorecem a HPPRN
- 3- Evitar condições relacionadas ao recém-nascido como síndrome de aspiração meconial, sepse, asfixia perinatal, ruptura prematura de membranas, oligoâmnio e hipoplasia pulmonar, uma vez que todas prejudicam a transição da vida da vida intra-útero para pós-natal
- 4- Atuando-se na prevenção e controle de displasia broncopulmonar uma vez que esta prejudica a angiogênese e, assim, leva a uma hipertensão pulmonar mais tardia

8.2 Tratamento Não Farmacológico

8.2.1 Otimização do suporte ventilatório na dependência da presença ou ausência de doença parenquimatosa pulmonar e da resposta ao tratamento: alvos de Saturação de O_2 entre 90-95%, PaO_2 entre 50-80mmHg e $PaCO_2$ entre 50-55mmHg, visando um

suporte ventilatório que favoreça o recrutamento pulmonar e evitando a hipoxemia (por exemplo aspiração traqueal e tratamento de doenças das vias aéreas);

a. sem doença parenquimatosa (hipoxemia devido ao shunt D-E): usar menores pressões inspiratórias e tempo inspiratório mais curto.

b. com doença parenquimatosa: usar PEEP mais elevado (manobra de recrutamento alveolar: aumentar a PEEP para 7-8 cmH₂O de forma transitória e se houver melhora da oxigenação, recuar para 5-6 cmH₂O, uma vez obtida boa expansão pulmonar. O óxido nítrico inalatório (iNO) atua preferencialmente nos vasos sanguíneos que perfundem os alvéolos mais bem ventilados

8.2.2. Manter hematócrito > 40%, realizar transfusão de concentrado de hemácias se necessário;

8.2.3. Tratar a hipotermia e manutenção de normotermia de 36,5 a 37,5 °C

8.3 Tratamento Farmacológico

8.3.1 Fármaco(s)

8.3.1 - Correção da acidose, hipocalcemia e hipoglicemia;

8.3.2 - Sedoanalgesia: usar fentanil, midazolam se necessário;

8.3.3 - Suporte inotrópico a fim de manter a pressão arterial média entre 45 - 55 mmHg, o agente ideal reduz a resistência vascular pulmonar e pode ser associada com Milrinona que também tem função inotrópica e vasodilatação pulmonar, podendo ser usada em crianças com HPPRN com sinais de disfunção ventricular esquerda.

8.3.2 Esquema de Administração

Dose e desmame do óxido nítrico inalatório: iniciar com 20ppm → pós 30 minutos: Se PaO₂ não aumentou mais do que 20mmHg (ou SatO₂ não aumentou mais do que 10%): REAVALIAR e sem resposta SUSPENDER → Se PaO₂ aumentou mais do que 20mmHg (ou SatO₂ aumentou > 10%) → iniciar o desmame da FiO₂ → FiO₂ ≤ 60%: iniciar o desmame do iNO (caso contrário: continuar apenas o desmame da FiO₂) → desmame do iNO: diminuir o iNO 5ppm a cada 4 horas → se iNO 5ppm: diminuir 1ppm a cada 4 horas até suspender (para evitar o fenômeno de vasoconstrição rebote, que pode estar relacionado à diminuição da produção endógena de óxido nítrico).

Se falhar na primeira redução, retornar a dose anterior e tentar novamente após 4 horas, se não houver labilidade. Em caso de 2 insucessos no desmame em 12 horas, suspenda o desmame por 12 a 24 horas.

No desmame, considerar o uso de sildenafil (0,5mg/Kg/dose de 8/8 horas, aumentando para 1-2mg/kg/dose de 4/4 horas VO). A Sildenafil é uma droga adicional razoável em crianças que se apresentam refratárias ao tratamento com óxido nítrico inalatório.

8.3.3 Tempo de Tratamento – Critérios de Interrupção

No caso de óxido nítrico realizar desmame conforme o esquema acima (item 8.3.2) de acordo com a tolerância do paciente, em geral o tratamento dura cinco dias. Durante o

desmame poderá ser iniciado a sildenafila, e a suspensão da medicação segue conforme critérios clínicos.

A dependência prolongada de óxido nítrico inalatório está geralmente associada a anomalias pulmonares subjacentes como a hipoplasia pulmonar ou a displasia alvéolo capilar.

9- Benefícios Esperados

Melhora da Oxigenação Pulmonar

Redução da Pressão arterial pulmonar

Facilitar retirada da Ventilação Mecânica

Estimular angiogênese em pacientes com displasia broncopulmonar

Observa-se que 40% dos pacientes respondem bem ao tratamento com iNO, em geral em até 5 dias de tratamento, e essa taxa eleva-se a 65% quando associado à ventilação de alta frequência, uma vez que esta melhora se deve à abertura dos alvéolos.

Cerca de 1/3 dos pacientes com resposta parcial e fica dependente do iNO (5 ppm), por vezes, mais de uma semana.

10- Monitorização

Deveria ser realizada Monitorização constante de Pressão arterial, Oximetria de Pulso, gasometria arterial, metahemoglobina (quando em uso de óxido nítrico), ecocardiograma seriados, avaliação da ocorrência de sangramentos

11- Acompanhamento Pós-tratamento

Pacientes com Hipertensão Pulmonar deverão ser acompanhados por uma equipe composta de pneumologista, cardiologista, neonatologista e outros profissionais que ofereçam atendimento específico a esta doença. Recomenda-se retornos a cada 3 a 6 meses ou até mais frequentes para casos mais graves que precisem de ajustes terapêuticos.

Cuidados de manutenção da saúde são recomendados, baseados na larga experiência no tratamento de doenças cardíacas e pulmonares crônicas como: administração de vacinas (contra vírus Sincicial respiratório, vírus influenza e pneumococo), diagnóstico e tratamento de infecções de vias aéreas; antibioticoprofilaxia para endocardite em pacientes cianóticos; atenção especial a esses pacientes quando estes forem submetidos a cirurgias eletivas; evitar atividades aeróbicas intensas ou esportes competitivos em pacientes com HPP)

12- Termo de Esclarecimento e Responsabilidade – TER

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO: Tratamento de Hipertensão Pulmonar do RN com Sildenafil e Óxido Nítrico na SES-DF

Eu _____, responsável pelo paciente _____, abaixo identificado (a), declaro ter sido informado (a) e compreendido sobre as indicações, contraindicações, e possíveis implicações, relacionadas à realização do Tratamento de Hipertensão Pulmonar do RN com Sildenafil e Óxido Nítrico na SES-DF do recém-nascido acima identificado.

Os termos médicos e as regras de funcionamento do setor foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas por: _____.

Assim declaro que:

- 1- Fui claramente informado que a atenção neonatal na UTI deste hospital é realizada por uma equipe multiprofissional, capazes de prestar, em níveis diferenciados de complexidade, atenção integral aos recém-nascidos internados.
- 2- Fui claramente informado a respeito dos potenciais riscos deste tratamento e, que nos casos de risco iminente de morte a equipe tem amplos poderes para realizar os procedimentos necessários para a preservação da vida.
- 3- Fui informado que o tratamento será indicado para pacientes com condições clínicas que se enquadrem no diagnóstico de hipertensão pulmonar persistente do Recém-Nascido.
- 4- Estou ciente que a realização do tratamento poderá implicar em acompanhamento clínico posterior.
- 5- Estou ciente que a não realização deste tratamento poderá atrasar/inviabilizar o processo de tratamento/cura de um possível comprometimento da saúde do neonato.

Observações:

1. Preenchimento completo deste termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para a realização da internação, exceto em condições de urgência/emergência, quando poderá ser obtido posteriormente.
2. Este termo será preenchido em duas vias ficando uma arquivada no prontuário do paciente e outra com o responsável legal.

Este compromisso é assumido por mim, responsável legal por _____, cartão SUS _____, que firmo o presente Termo de Consentimento Informado.

Sexo do paciente: () Masculino () Feminino

Data de Nascimento: ____/____/____

Endereço: _____ Cidade: _____

CEP: _____ Telefone: Fixo _____ Celular _____

Nome e RG do Responsável legal

Instituição Responsável: _____

Telefone: _____ Data: ____/____/____.

Assinatura e Carimbo do Servidor

13- Regulação/Controle/Avaliação pelo Gestor

14- Referências Bibliográficas

1. [Hipertensão pulmonar persistente neonatal: recentes avanços na fisiopatologia e tratamento](#)
J Pediatr 2013;89:226-42
2. Pediatric Pulmonary Hypertension – Guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. Steven H. Abman et al. Circulation. 2015;132:2037-2099
3. Milrinone enhances relation to prostacyclin and iloprost in pulmonary arteries isolated from lambs with persistent pulmonary hypertension of the newborn. Lakshminrusimha S, Porta NF, Farrow KN et al. Pediatr Crit Care Med 2009 Jan 10 (1): 106-12
4. Protocolo de uso de óxido nítrico em recém-nascidos – Hipertensão Pulmonar Persistente Neonatal do Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB) – Brasília –DF. Margotto, P et al. Disponível no site www.paulomargotto.com.br/documentos/Protocolo_iNO_24-10-2014.docx
5. Mourani, P et al. Efeitos a longo prazo do uso da Sildenafil para o tratamento de hipertensão pulmonar em crianças com displasiabroncopulmonar. J Pediatr 2009; 154: 379-84.
6. Rocha, Gustavo. Hipertensão Pulmonar no Recém-nascido. Arq Med 2011; 25(1): 16-26