



ARTIGO DE REVISÃO

## Persistent pulmonary hypertension of the newborn: recent advances in pathophysiology and treatment<sup>☆</sup>

Joaquim E.B. Cabral<sup>a,\*</sup>, Jaques Belik<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Neonatologista. Hospital São Luiz, São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Neonatologista. Professor of Pediatrics and Physiology, University of Toronto, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canadá

Recebido em 25 de outubro de 2012; aceite em 8 de novembro de 2012

### KEYWORDS

Pulmonary hypertension;  
Pulmonary vasodilators;  
Nitric oxide

### Abstract

**Objectives:** Although recognized for decades, little is known about the etiology, physiopathology, and prevention of persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN). and its treatment remains a major challenge for neonatologists. In this review, the clinical features and physiopathology of the syndrome will be addressed, as well as its general and specific treatments.

**Data source:** A review was carried out in PubMed, Cochrane Library, and MRei consult databases, searching for articles related to the syndrome and published between 1995 and 2011.

**Data synthesis:** Risk factors and the physiopathological mechanisms of the syndrome are discussed. The clinical picture depends on the different factors involved, which are probably related to the etiology and physiopathological mechanisms. In addition to the measures used to allow the decrease in pulmonary vascular resistance after birth, some cases will require pulmonary vasodilators. Although nitric oxide has proved effective, other vasodilators have been recently used, but clinical evidence is still lacking to demonstrate their benefits in the treatment of PPHN.

**Conclusions:** Despite recent technological advances and new physiopathological knowledge, mortality associated with PPHN remains at 10%. More clinical research and evidence-based experimental results are needed to prevent, treat, and reduce the morbidity/mortality associated with this neonatal syndrome.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2012.11.009>

<sup>☆</sup>Como citar este artigo: Cabral JE, Belik J. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: recent advances in pathophysiology and treatment. J Pediatr (Rio J). 2013;89:226-42.

\*Autor para correspondência.

E-mail: dr.jcabral@terra.com.br (J.E.B. Cabral).

**PALAVRAS-CHAVE**

Hipertensão pulmonar;  
Vasodilatadores pulmonares;  
Óxido nítrico

**Hipertensão pulmonar persistente neonatal: recentes avanços na fisiopatologia e tratamento****Resumo**

*Objetivos:* Embora reconhecida há décadas, ainda pouco se sabe a respeito da etiologia, fisiopatologia e prevenção da hipertensão pulmonar persistente neonatal (HPPN), e seu tratamento continua a ser um grande desafio para os neonatologistas. Nesta revisão, vamos abordar as características clínicas e os mecanismos fisiopatológicos da síndrome, assim como seu tratamento geral e específico.

*Fontes de dados:* Fizemos uma revisão nas bases de dados PubMed, Cochrane Library e MRei Consult, procurando por artigos relacionados à síndrome e publicados entre 1995 e 2011.

*Síntese de dados:* São discutidos os fatores de risco e os mecanismos fisiopatológicos da síndrome. O quadro clínico depende dos diferentes fatores envolvidos, que provavelmente estão relacionados com a etiologia e o mecanismo fisiopatológico. Além das medidas utilizadas para permitir a queda da resistência vascular pulmonar após o nascimento, alguns casos necessitam de vasodilatadores pulmonares. Embora o óxido nítrico tenha se provado efetivo, recentemente, outros vasodilatadores têm sido usados, mas ainda faltam evidências clínicas para comprovar seus benefícios no tratamento da HPPN.

*Conclusões:* Apesar dos recentes avanços tecnológicos e dos novos conhecimentos fisiopatológicos, a mortalidade associada à HPPN ainda é de 10%. São necessárias mais pesquisas clínicas e resultados experimentais baseados em evidências para prevenir, tratar e reduzir a morbimortalidade associada a esta síndrome neonatal.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Todos os direitos reservados.

**Introdução**

A hipertensão pulmonar persistente neonatal (HPPN) é uma síndrome que, apesar de reconhecida há mais de 30 anos, continua desafiando o clínico, e ainda pouco se sabe a respeito da sua etiologia, patogenia e prevenção. Com exceção do óxido nítrico inalatório, o tratamento é limitado e o uso de novas drogas baseia-se somente em evidência experimental, ou em tratamento de adultos com hipertensão pulmonar primária.

Vamos rever as características clínicas da síndrome e o seu tratamento geral e específico. Para o melhor entendimento da sua patogenia e o uso de certas intervenções farmacológicas, um apanhado geral dos fatores responsáveis pelo controle de tônus vascular pulmonar e as alterações hemodinâmicas durante a transição da vida fetal para a pós-natal se faz necessário.

O tratamento consiste em medidas gerais para permitir a queda fisiológica da resistência vascular pulmonar após o nascimento e o uso de terapêuticas específicas, quando indicadas. Apesar da terminologia comum, a hipertensão pulmonar do recém-nascido e a primária do adulto são doenças completamente distintas. A forma neonatal é muito mais frequente do que a adulta, porém de um prognóstico melhor (tabela 1).

**Controle do tônus vascular pulmonar**

O controle da resistência vascular ao fluxo sanguíneo é exercido pela musculatura arterial. A contração deste músculo, presente na camada média das artérias, leva à redução do

lúmen, aumento da resistência ao fluxo sanguíneo e consequente diminuição da perfusão distal ao vaso. Apesar de tanto as artérias como veias conterem musculatura lisa, o controle do fluxo sanguíneo é feito principalmente por arteríolas de pequeno calibre.

A circulação pulmonar é completamente distinta da sistêmica. Na fase pós-natal, a circulação sistêmica exibe uma resistência vascular muito mais alta do que a pulmonar e responde a estímulos, como alterações de pressão parcial do oxigênio no sangue, de maneira oposta à circulação pulmonar. Hipoxemia dilata a circulação sistêmica, enquanto o contrário é visto em artérias pulmonares. Nesta revisão somente discutiremos a circulação pulmonar, porém o leitor deve ter em mente que a fisiologia das duas circulações é, em grande parte, distinta, e que isso tem implicações clínicas importantes, principalmente quanto ao uso de drogas vasoativas.

O controle da musculatura vascular é muitas vezes determinado por fatores gerados pelas células endoteliais. Produção de óxido nítrico, prostaciclina e fator do crescimento endotelial vascular por células endoteliais levam ao relaxamento, enquanto que endotelina, tromboxane e prostaglandina  $F_{2\alpha}$  induzem a contração da musculatura lisa vascular pulmonar. O fluxo sanguíneo tem um efeito direto sobre a dilatação/constricção do vaso através do fenômeno da tensão de cisalhamento (*shear stress*). O óxido nítrico é produzido em proporção a esta tensão de cisalhamento. Logo, quanto maior o fluxo, mais intenso é o *shear stress* e consequentemente a perfusão tecidual.

Alguns fatores do sangue também controlam o fluxo pulmonar, sendo o oxigênio e o pH os de maior importância clínica. A localização dos sensores de oxigenação no pul-

**Tabela 1** Comparação entre a hipertensão pulmonar neonatal e adulta

	Recém-nascido	Adultos
<i>Definição</i>	Aumento da resistência vascular pulmonar e presença de <i>shunt</i> direito-esquerdo no nível de forame oval e/ou canal arterial	Pressão arterial pulmonar > 25 ou 30 mmHg durante exercício e “pulmonary wedge pressure” < 15 mmHg.
<i>Prevalência</i>		
Idiopática	1.9 / 1000 nascidos vivos	2-3/ milhão
Familiar		0.2-0.3/milhão
<i>Feminino: Masculino</i>	Predominância de meninos	> 2:1
<i>Idade do paciente na apresentação</i>	Período neonatal	36 anos
<i>Etiologia</i>	Multifatorial	Multifatorial
<i>Mutações genéticas (BMPR II)</i>	?	75% Familiar; 10-40% Idiopática
<i>Progressão clínica</i>	Geralmente transiente	Curso crônico com piora progressiva
<i>Sobrevida de cinco anos</i>	90% (15-20% com déficit neurológico)	30-40% (Crianças mais velhas) 50% (Adultos)

BMPR II, bone morphogenetic protein receptor II.

mão continua não esclarecida, mas provavelmente envolve arteríolas pré-capilares próximas do alvéolo. Logo, não é o aumento da pressão arterial de oxigênio que leva à vasodilatação pulmonar, mas sim a tensão de oxigênio alveolar. Em relação ao pH, a circulação pulmonar responde com vasodilatação na presença de alcalose e vasoconstrição na acidose.

A figura 1 mostra a complexidade da cascata responsável pela vasodilatação pulmonar dependente do óxido nítrico (GMP cíclico) e da prostaciclina (AMP cíclico). Ambas levam à estimulação da fosfatase das cadeias leves da miosina, e a desfosforilação desta ao relaxamento do músculo liso vascular. Muitos fatores, por outro lado, têm efeito inibitório no processo de vasorelaxamento. Segue uma descrição sumarizada de alguns destes fatores pela sua importância nas diferentes apresentações clínicas desta síndrome e no uso de drogas que atuam através de sua modulação.

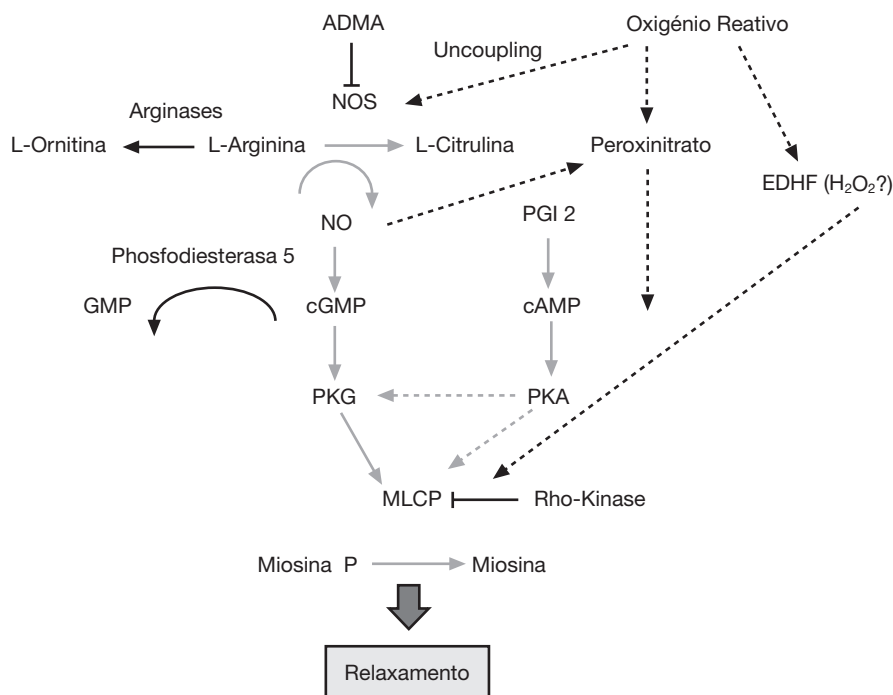
O óxido nítrico é sintetizado pelo endotélio vascular a partir da L-arginina em resposta a vários estímulos.<sup>1</sup> A enzima sintase do óxido nítrico converte L-arginina para L-citrulina liberando óxido nítrico nesta reação. Existem três isoformas da sintase do óxido nítrico. A endotelial (eNOS), presente nas células endoteliais, e a neural (nNOS), presente nas células musculares, são responsáveis pela produção do óxido nítrico em condições fisiológicas, enquanto a forma induzida (iNOS) é somente ativada durante processos inflamatórios.

Baseando-se em evidência de modelos animais, onde se demonstrou que a expressão da eNOS é máxima ao nascimento, tem-se atribuído um papel importante do óxido nítrico, produzido por essa enzima, na vasodilatação pulmonar.<sup>2,3</sup> Porém, hoje se sabe que um inibidor endógeno desta enzima, chamado ADMA (*asymmetric dimethylarginine*), é muito mais alto no feto e no recém-nascido, inclusive humano, em comparação ao adulto.<sup>4</sup> Isto associado ao fato de que a concentração de arginases, enzimas que competem com o eNOS pelo substrato L-Arginina, está aumentada no período fetal e pós-natal imediato,<sup>5</sup> levam ao questionamento da importância do óxido nítrico na vasodilatação pulmonar que ocorre ao nascimento.

O óxido nítrico estimula a enzima guanilato ciclase solúvel (sGC) na célula da musculatura lisa vascular pulmonar,

levando à conversão do nucleotídeo de trifosfato de guanina (GTP) para monofosfato cíclico de guanina (cGMP). O aumento intracelular de cGMP leva à diminuição do influxo de cálcio e relaxamento da célula da musculatura lisa através do estímulo do cinase da proteína G.<sup>6,7</sup> Baseado em evidência obtida em modelos animais, considera-se que o conteúdo da sGC pulmonar é mais alto no feto e recém-nascido e que diminui com a idade.<sup>8-11</sup> A enzima fosfodiesterase 5 (PG5) presente na vasculatura pulmonar degrada cGMP, e, dessa maneira, controla o grau de vasodilatação.<sup>12</sup> Fatores ligados ao desenvolvimento têm uma importância grande na geração do cGMP. Hipertensão pulmonar está associada com um aumento da atividade da PG5,<sup>13,14</sup> e a inibição desta enzima com sildenafil é, hoje em dia, uma das intervenções farmacológicas utilizadas nesta doença.<sup>15,16</sup>

O sistema prostaglandina (PG) também está envolvido na transição da circulação pulmonar. Ele provoca vasodilatação através de uma via paralela e complementar ao óxido nítrico, podendo, desta maneira, potencializar sua ação (fig. 1). As prostaglandinas são sintetizadas a partir do ácido aracônico, e na célula da musculatura lisa vascular ativam a enzima adenilato ciclase, que converte trifosfato de adenosina (ATP) para monofosfato cíclico de adenosina (cAMP). Um aumento intracelular desta enzima também resulta em relaxamento da musculatura lisa vascular pela diminuição do influxo de cálcio. A prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) é considerada a mais potente desse sistema, embora o prostin (PGE1), normalmente usado para manter patente o canal arterial, também tenha se mostrado efetivo em recém-nascidos com hipertensão pulmonar.<sup>17</sup> A enzima fosfodiesterase tipo 3 (PG3) degrada cAMP e controla o grau de vasodilatação.<sup>18</sup> Endotelina 1 (ET-1) é um dos membros da família das endotelinas e o seu efeito na resistência vascular pulmonar é mediado por dois subtipos de receptores: ETA e ETB. Ambos estão presentes na célula da musculatura lisa e provocam vasoconstrição e proliferação celular. Receptores ETB também estão presentes no endotélio vascular, onde contribuem com a regulação do tônus vascular pulmonar através da liberação de óxido nítrico. Durante a vida fetal, a manutenção do alto tônus vascular pulmonar é em parte mantida pela ET-1, e seu nível está elevado em modelos animais de HPPN.<sup>19</sup>



**Figura 1** Fatores responsáveis pelo relaxamento da vasculatura pulmonar. ADMA, asymmetric dimethylarginine; cAMP, monofosfato cíclico de adenosina; cGMP, monofosfato cíclico de guanosina; EDHF, fator hiperpolarizante do endotélio; GMP, monofosfato de guanosina;  $H_2O_2$ , peróxido de hidrogênio; PGI, prostaciclina; PKA, quinase da proteína A; PKG, quinase da proteína G; MLCP, fosfatase da miosina de cadeias leves; NOS, sintaxe do óxido nítrico.

Várias outras substâncias envolvidas na transição da circulação fetal estão sendo identificadas. Trabalhos experimentais sugerem que os radicais superóxidos, gerados pelo estresse oxidativo, desacoplam a eNOS (fig. 1), competem e inibem a ação biológica do óxido nítrico pela geração de peroxinitrato.<sup>20</sup> Esta molécula, além de seu efeito deletério sobre várias funções celulares, tem também um efeito vasoconstritor importante no recém-nascido de rata.<sup>21</sup> Estudos recentes demonstram que o fator de crescimento endotelial vascular (FCEV) libera óxido nítrico e provoca vasodilatação pulmonar através do aumento da atividade de cGMP.<sup>22</sup> Inibição farmacológica do FCEV induz hipertensão pulmonar em ratos recém-nascidos e adultos, mostrando a importância deste fator na angiogênese vascular pulmonar.<sup>23-25</sup> Os níveis intracelulares de CGMP cíclicos também são aumentados pelos peptídeos natriuréticos, atrial (ANP) e tipo B (BNP), que estimulam a guanilato ciclase particulada, uma isoforma da sGC.<sup>7,26,27</sup>

Outra molécula que tem um papel importante no controle do tônus vascular pulmonar é a rho-quinase. Quando ativada, esta molécula tem efeito inibitório sobre as fosfatases das cadeias leves da miosina, impedindo o relaxamento da musculatura lisa vascular (fig. 1). A rho-quinase está aumentada em modelos animais da hipertensão pulmonar do recém-nascido e a sua inibição diminui a severidade da doença em vários modelos animais.<sup>28-32</sup>

mitivos extras pulmonares, como o forâmen oval e o canal arterial. Estes canais permitem que o fluxo de sangue do átrio direito alcance a aorta, já que, em consequência da alta resistência vascular pulmonar, somente 10% do débito cardíaco do ventrículo direito atingem os pulmões.<sup>33,34</sup> A figura 2 esboça as características da circulação fetal.

Diversos mecanismos contribuem para a manutenção da elevada resistência vascular pulmonar no período fetal. Os principais incluem a baixa tensão de oxigênio no sangue, produção reduzida de substâncias vasodilatadoras, como óxido nítrico e prostaglandinas de caráter vasodilatador (prostaciclina), aumento da produção de prostaglandinas vasoconstritoras (tromboxane) e outros vasoconstritores, como as endotelinas.

Minutos após o nascimento, a pressão da artéria pulmonar cai rapidamente para 50% da pressão sistêmica e o fluxo sanguíneo pulmonar aumenta em aproximadamente 10 vezes, para perfundir os pulmões com o início da respiração. Os fatores responsáveis por esta queda súbita da resistência vascular após o nascimento estão relacionados à expansão e oxigenação dos alvéolos, início da respiração contínua e clameamento do cordão umbilical (fig. 3). Acredita-se que a resistência vascular pulmonar dependa da relação entre fatores humorais constritores e dilatadores. Durante a vida fetal, os fatores constritores predominam, enquanto que após o nascimento prevalecem os dilatadores.

## Alterações hemodinâmicas durante o nascimento

A circulação pulmonar fetal é caracterizada por elevada resistência vascular pulmonar e presença dos canais pri-

## Definição

A HPPN é uma síndrome caracterizada pela presença de elevada resistência vascular pulmonar e *shunt* direito-

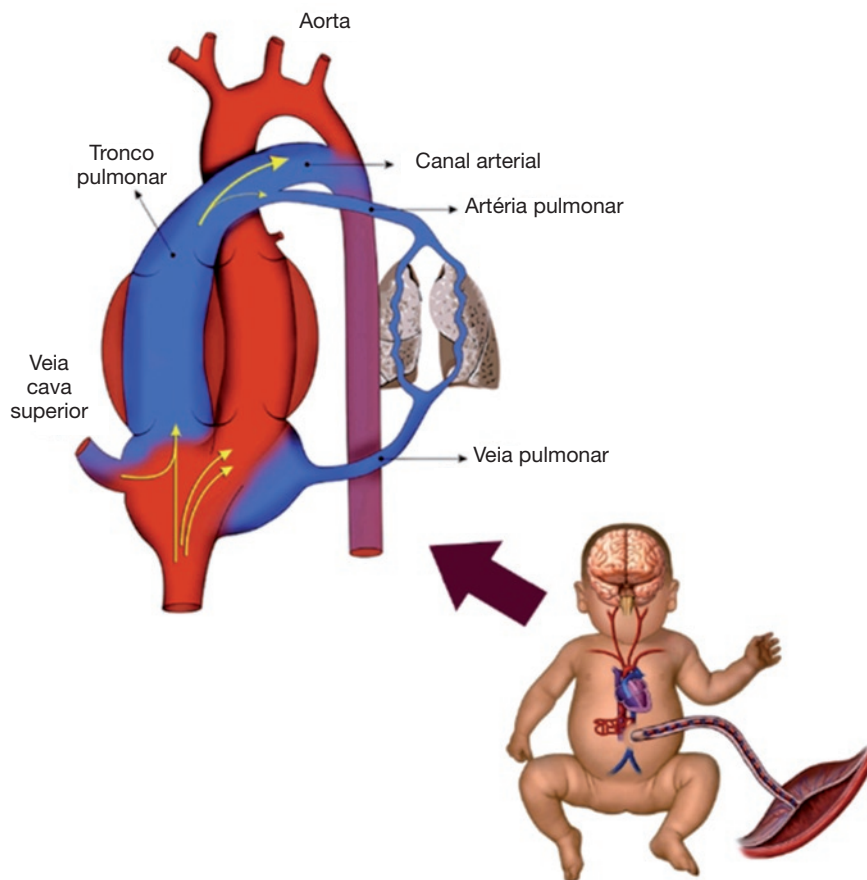


Figura 2 Circulação fetal.

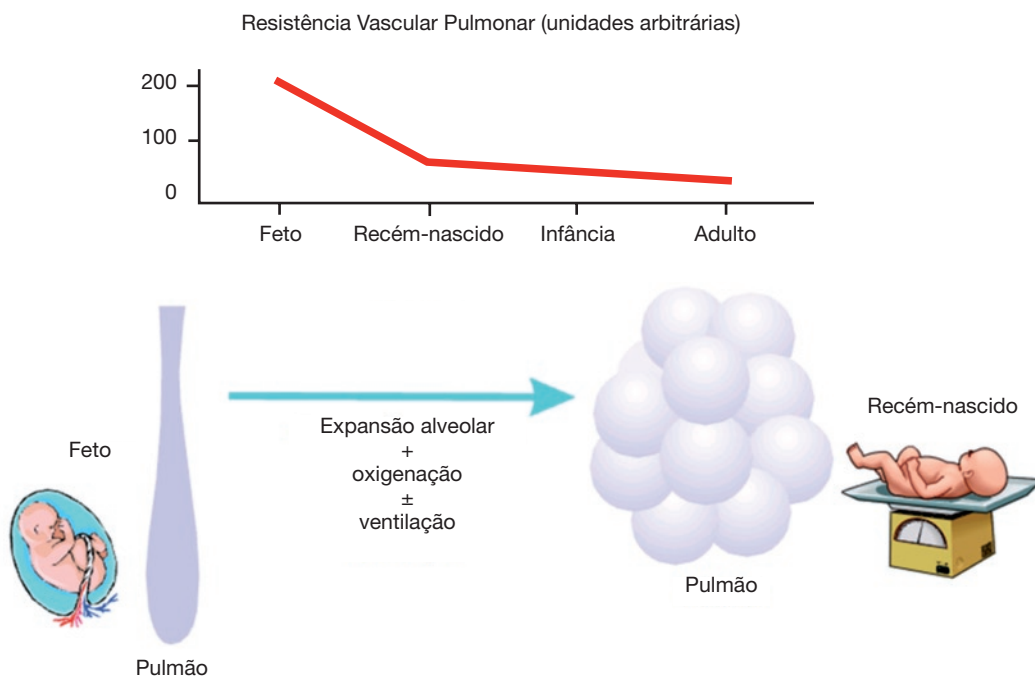
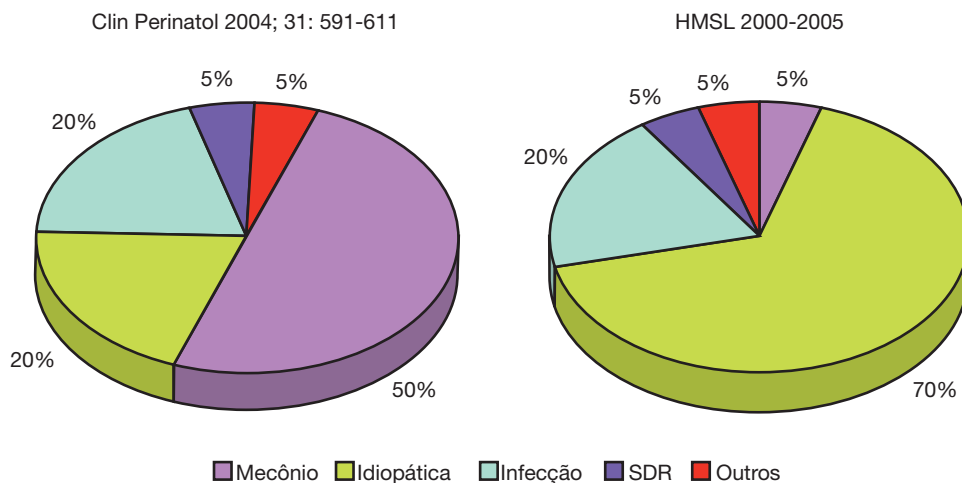


Figura 3 Resistência vascular pulmonar durante a transição da vida fetal a pós-natal.



**Figura 4** Prevalência de comorbidade associada à síndrome de hipertensão pulmonar persistente neonatal. Os dados da América do Norte se referem à publicação de Walsh-Sukys et al.<sup>36</sup>

esquerdo pelo canal arterial e/ou forame oval. Contrário à hipertensão arterial pulmonar primária do adulto, a síndrome do recém-nascido não é definida por uma pressão específica da circulação pulmonar (tabela 1). Qualquer que seja a pressão arterial pulmonar, desde que acompanhada de *shunt* direito-esquerdo e ausência de anomalias congênitas do coração, confirma o diagnóstico da HPPN. Esse conceito é muito importante, pois não somente a elevação da resistência vascular pulmonar, mas também a habilidade do ventrículo direito de vencer essa resistência, são fatores determinantes na hipertensão pulmonar neonatal.

## Incidência e mortalidade

Acomete principalmente o recém-nascido a termo ou pós-termo, embora exista evidência desta síndrome também em prematuros.<sup>35</sup> A prevalência da HPPN em recém-nascidos não está bem caracterizada, e possivelmente é subestimada devido à falha na sua detecção quando associada à patologia de parênquima pulmonar. Um estudo recente em 12 grandes centros norte-americanos documentou uma prevalência desta síndrome em 1,9/1.000 na população de recém-nascidos a termo com mortalidade de 11%.<sup>36</sup> No Reino Unido, a incidência variou de 0,4-0,68/1.000 nascidos vivos.<sup>37</sup> Em comparação com estas estatísticas internacionais, entre 2000 e 2005, o Hospital São Luiz, um serviço com 8.000 partos/ano e uma unidade de terapia intensiva neonatal de alta complexidade com 54 leitos, registrou dois casos/1.000 nascidos vivos e mortalidade de 11,6%.

## Etiologia

A etiologia da HPPN é considerada múltipla. Certas condições maternas, tais como obesidade, diabetes, asma, raça negra ou asiática, e outras neonatais, como pós-maturidade e recém-nascidos grandes para a idade gestacional, estão associadas a uma incidência maior da HPPN.<sup>38</sup>

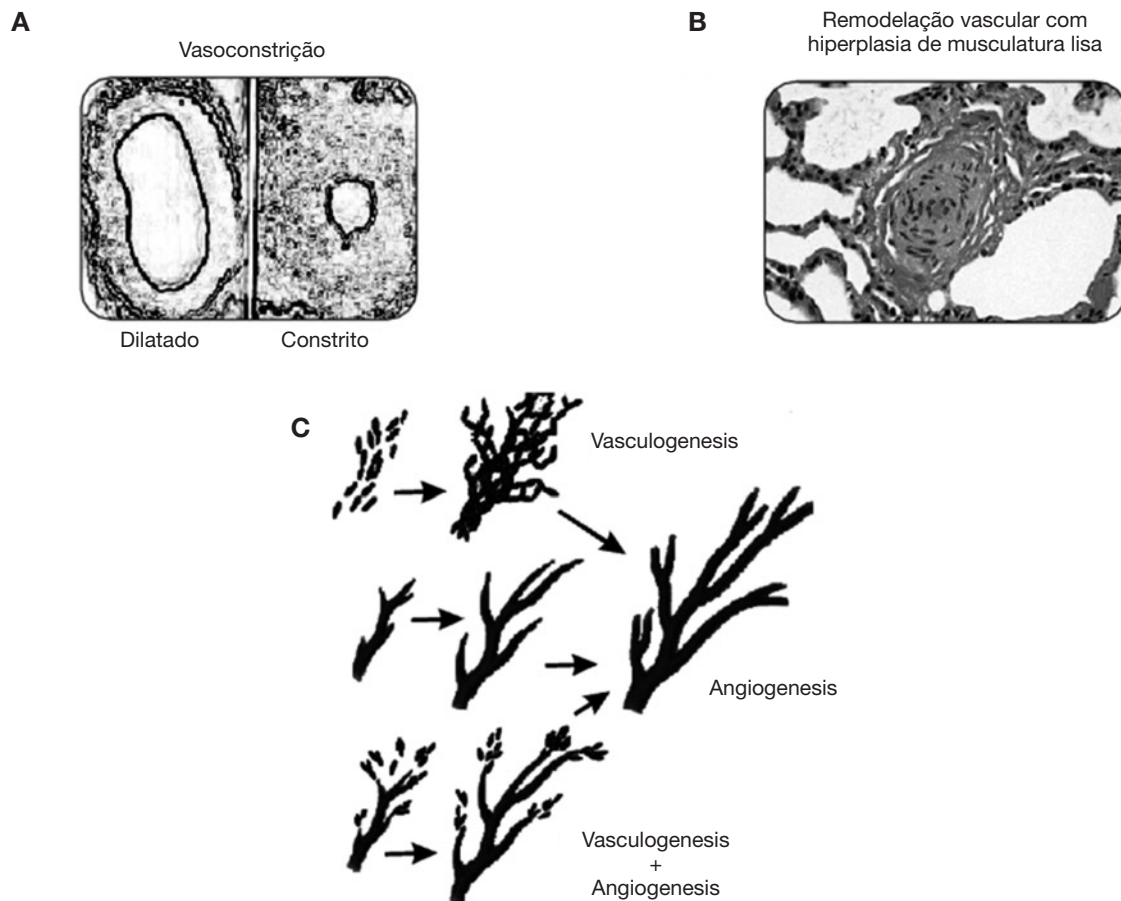
A condição mais frequentemente associada com HPPN nos Estados Unidos é a síndrome de aspiração meconial

(42%), seguida pela forma primária (27%). Outras condições incluem a síndrome do desconforto respiratório, sepse, asfixia e hipoplasia pulmonar secundária à hérnia diafragmática congênita.<sup>39</sup>

No Hospital São Luiz a prevalência da forma idiopática foi de 70%, muito mais elevada quando comparada a outros serviços norte-americanos.<sup>39</sup> Isto, provavelmente, se deve à elevada incidência de parto cesáreo no nosso meio. Recém-nascidos de parto cesáreo com ausência de trabalho de parto têm uma chance significativamente maior de desenvolver HPPN do que crianças nascidas de mães com trabalho de parto ou parto normal.<sup>40</sup> O trabalho de parto está associado com a interrupção da produção e aumento da reabsorção do líquido alveolar, prevenindo, assim, o desconforto respiratório característico da taquipneia transitória do recém-nascido.<sup>41</sup> Outras condições associadas com a HPPN no Hospital São Luiz incluíram infecção, síndrome da aspiração meconial e síndrome do desconforto respiratório (fig. 4).

Dentre as drogas utilizadas pela mãe, as mais comumente associadas à HPPN são os anti-inflamatórios não hormonais e os antidepressivos inibidores da recaptação da serotonina. Os anti-inflamatórios levam ao fechamento precoce do canal arterial pela diminuição de liberação de prostaglandinas, através da inibição das enzimas ciclooxigenase. Em modelos animais, o fechamento precoce do canal arterial induz alterações na vasculatura pulmonar muito similares às observadas em recém-nascidos com HPPN.<sup>42,43</sup> Provavelmente o fechamento precoce do canal arterial é uma causa infrequente da síndrome de hipertensão pulmonar. Estudos ecocardiográficos fetais mostraram que realmente existe um efeito constritivo quando inibidores da ciclooxigenase são usados, e que esse efeito é aumentado quando corticosteroides são também administrados.<sup>44,45</sup> Este efeito constritor dos inibidores da ciclooxigenase, entretanto, talvez seja transitório mesmo durante tratamento contínuo.<sup>46</sup> Mais dados são necessários para determinar o papel do fechamento do canal arterial durante a gravidez na patogenia da HPPN.

Estudos recentes demonstraram uma associação entre antidepressivos utilizados pela mãe no terceiro trimestre



**Figura 5** Patogenia da síndrome de hipertensão pulmonar persistente neonatal: vasoconstrição (A), remodelação vascular (B), angiogênese e vasculogênese (C).

da gravidez e a síndrome de HPPN.<sup>47-49</sup> A prevalência em recém-nascidos expostos durante a vida fetal a inibidores seletivos da recaptção de serotonina está aumentada em quatro vezes. Em ratas grávidas, a administração de fluoxetina induz alterações pulmonares nos fetos comparáveis às observadas em recém-nascidos humanos com a HPPN.<sup>50</sup> Recentemente, entretanto, pelo menos um estudo envolvendo 1.104 recém-nascidos de mães que receberam antidepressivos no terceiro trimestre e igual número de controles não comprovou esta associação.<sup>51</sup> Mais pesquisas nesta área são necessárias para esclarecer se há uma associação entre HPPN e exposição durante a vida fetal a inibidores seletivos da recaptção de serotonina.

### Fisiopatologia

Considerando que a HPPN é uma síndrome secundária a um aumento da resistência vascular pulmonar a ponto de induzir *shunt* direito-esquerdo, sua fisiopatologia está relacionada aos fatores principais que levam a estas alterações durante o período perinatal. A classificação abaixo é uma versão das diferentes categorias de enfermidades associadas com um aumento da resistência vascular pulmonar.

Uma doença classificada em uma categoria frequentemente tem manifestações caracterizadas em outra. A figura 5 ilustra algumas das formas descritas abaixo.

### Vasoconstrição

Nesta categoria estão incluídas as patologias onde o número de vasos, a estrutura e a ramificação vascular pulmonar são normais, porém a musculatura lisa dos vasos responsáveis pela resistência ao fluxo sanguíneo está constricta (fig. 5A). Estas patologias exibem um desequilíbrio no balanço das substâncias vasoativas, com predomínio das vasoconstritoras sobre as vasodilatadoras. Geralmente, esta categoria está associada a doenças ou condições de caráter agudo, como asfixia perinatal, sepse ou acidose metabólica. Por serem relacionadas à vasoconstrição, as patologias relacionadas a esta forma da HPPN são passíveis de tratamento com vasodiladores.

### Remodelação vascular pulmonar

Doenças classificadas nesta categoria apresentam características histológicas típicas, com um aumento da camada

de musculatura lisa vascular arterial e extensão da mesma para artérias intra-acinares, que normalmente não são muscularizadas (fig. 5B). Evidência obtida em modelos animais com hipertensão pulmonar indica que esta musculatura excessiva da parede vascular não tem um papel importante na vasoconstrição. O aumento da resistência pulmonar nestas patologias tem a ver com as alterações geométricas produzidas por esta remodelação, que levam ao fechamento do lúmen prejudicando o fluxo sanguíneo.

A patogenia destas condições envolve estimulação de um número de fatores que regulam a proliferação da musculatura lisa e a deposição de matriz extracelular. Estas doenças têm um caráter crônico, que se desenvolvem durante a vida fetal, como nos casos de disfunção placentária associada à hipoxemia fetal crônica, fechamento precoce do canal arterial ou a exposição a drogas durante o período fetal. Esta patologia pode também estar presente em recém-nascidos que desenvolvem HPPN somente após o nascimento. Acredita-se que, nestes casos, a manutenção da vasoconstrição pulmonar com aumento da pressão arterial pulmonar por tempo prolongado leve à remodelação da vasculatura.<sup>52</sup> A resposta a vasodilatadores em recém-nascidos com remodelação vascular pulmonar é limitada ou ausente e a mortalidade é elevada.

### Hipoplasia vascular pulmonar

O crescimento e o desenvolvimento da vasculatura pulmonar dependem de um processo efetivo de geração de novos vasos (vasculogênese) e ramificação progressiva dos mesmos (angiogênese), para permitir trocas gasosas adequadas ao nível do pulmão (fig. 5C). Doenças classificadas nesta categoria mostram alterações importantes em vasculogênese ou angiogênese que resultam em hipoplasia do leito vascular pulmonar.

O aumento da resistência vascular pulmonar nestas doenças tem a ver com a incapacidade da vasculatura pulmonar em acomodar o débito cardíaco do ventrículo direito. As alterações de PaO<sub>2</sub> e PaCO<sub>2</sub> observadas nestas doenças são secundárias, não somente ao *shunt* direito-esquerdo, mas também à perfusão inadequada do pulmão. Exemplos incluem a hérnia diafragmática congênita e a hipoplasia pulmonar secundária ao oligoamnio precoce e prolongado. Dados obtidos em modelos animais da hérnia diafragmática congênita unilateral mostram que não só existe uma hipoplasia vascular no pulmão afetado pela hérnia, mas também evidência de remodelação vascular no outro pulmão.<sup>53,54</sup> Geralmente se observa uma resposta mínima ou ausente a vasodilatadores em doenças nesta categoria e o prognóstico é reservado.

### Obstrução

O pulmão, nesta categoria, apresenta uma quantidade e uma estrutura normais dos vasos. Porém, há uma restrição ao fluxo sanguíneo pulmonar provocada por alterações na viscosidade do sangue (policitemia) ou drenagem anômala das veias pulmonares.

### Patologia de parênquima pulmonar

Para a manutenção da relação ideal entre ventilação alveolar e perfusão, e para evitar perfusão de áreas não ventiladas, a circulação pulmonar exibe um processo denominado “vasoconstrição pulmonar hipóxica”. Este comportamento fisiológico tem um efeito importante sobre a resistência vascular pulmonar. Patologias associadas à diminuição da ventilação alveolar, como pneumonia, aspiração e deficiência de surfactante, levam a um aumento da resistência vascular pulmonar para evitar a perfusão de unidades alveolares acometidas por estas doenças. Para manter as trocas gasosas, a resistência da vasculatura banhando unidades alveolares com boa ventilação diminui. Se o processo pulmonar envolver uma porcentagem pequena do pulmão, a resistência vascular pulmonar não se altera. Porém, na presença de doença pulmonar extensa, a resistência vascular aumenta a ponto de levar a *shunt* direito-esquerdo.

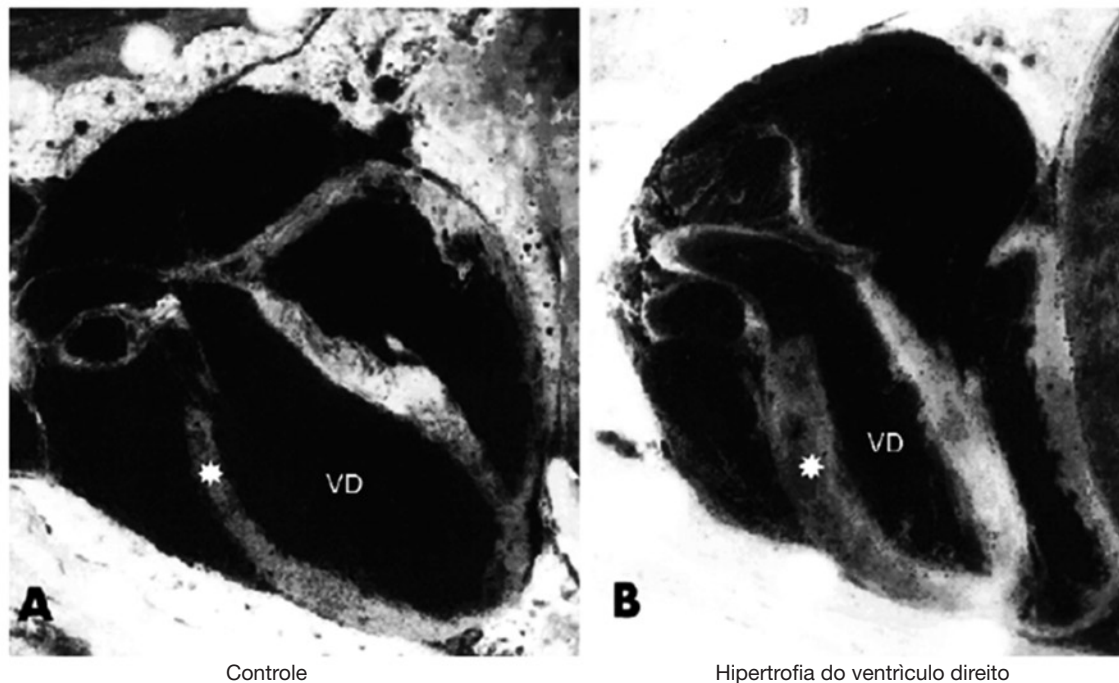
Doenças nesta categoria são erroneamente classificadas como associadas com a síndrome HPPN. O processo primário, porém, é a ventilação alveolar anormal, com a resposta vasoconstritora apropriada da circulação pulmonar. A deficiência congênita da proteína B do surfactante é um exemplo de uma condição que se parece com a HPPN, porém claramente distinta.<sup>55</sup> Por último, certas condições vasculares congênitas, como a displasia alvéolo capilar, onde se reporta a presença de hipertensão pulmonar,<sup>56,57</sup> também estão melhores enquadradas nesta categoria. Essa doença congênita, onde existe um desalinhamento e distanciamento entre o alvéolo e os seus capilares, provavelmente está associada com vasoconstrição pulmonar hipóxica e, possivelmente, hipoplasia vascular.

Teoricamente, patologias de parênquima pulmonar associadas com hipertensão pulmonar e *shunt* não deveriam ser classificadas como HPPN. Porém, sob o ponto de vista prático, é difícil separar esta categoria das outras. O tratamento de doenças nesta categoria deve ser voltado à patologia primária, e não à vasodilatação pulmonar, já que a vasoconstrição, nestes casos, tem um efeito protetor na relação ventilação/perfusão. Dados em modelo animal mostram que o uso de um vasodilatador (sildenafil) na presença de atelectasia lobar pulmonar leva à piora da oxigenação, por impedir o reflexo fisiológico da vasoconstrição pulmonar hipóxica.<sup>58</sup>

### Iatrogenia

Um fator comumente ignorado e responsável pelo aumento da resistência vascular pulmonar é o uso de altas pressões médias durante a ventilação mecânica. Dependendo da complacência pulmonar, parte da pressão usada na ventilação mecânica pode ser transmitida à vasculatura do pulmão. Ou seja, não reduzir a pressão utilizada para ventilar recém-nascidos com melhora do quadro clínico e complacência pulmonar pode levar à hipertensão pulmonar. Isto acontece mais frequentemente em recém-nascidos ventilados com modos de alta frequência. Redução da pressão de ventilação leva à diminuição da resistência vascular pulmonar e abolição do *shunt* direito-esquerdo.





**Figura 6** Hipertrofia da parede do ventrículo direito (VD) em feto de rata exposto à indometacina comparado com um normal. Dados de um estudo previamente publicado.<sup>61</sup>

### Disfunção miocárdica do ventrículo direito

Como discutido anteriormente, a HPPN é caracterizada pelo *shunt* direito-esquerdo, e não por uma pressão arterial pulmonar específica. Isto leva à possibilidade de que exista *shunt* no nível do forame oval em condições onde a resistência vascular pulmonar não está muito elevada, mas a contratilidade do ventrículo direito é anormal, levando a um aumento da pressão atrial direita acima dos níveis do átrio esquerdo. Isto foi mostrado no recém-nascido de porco, onde constrição da artéria pulmonar principal a ponto de induzir insuficiência do ventrículo direito leva a *shunt* direito-esquerdo em nível do forame oval.<sup>59</sup> Nestas condições, terapias voltadas a um aumento da contratilidade do ventrículo direito levam à melhora da oxigenação (diminuição do *shunt*), mesmo que a resistência pulmonar vascular se mantenha elevada.

### Quadro clínico e diagnóstico

O diagnóstico deve ser suspeitado quando o nível de hipoxemia é desproporcional ao desconforto respiratório e às alterações radiológicas pulmonares. Recém-nascidos com HPPN exibem labilidade de oxigenação e cianose progressiva nas primeiras horas de vida.

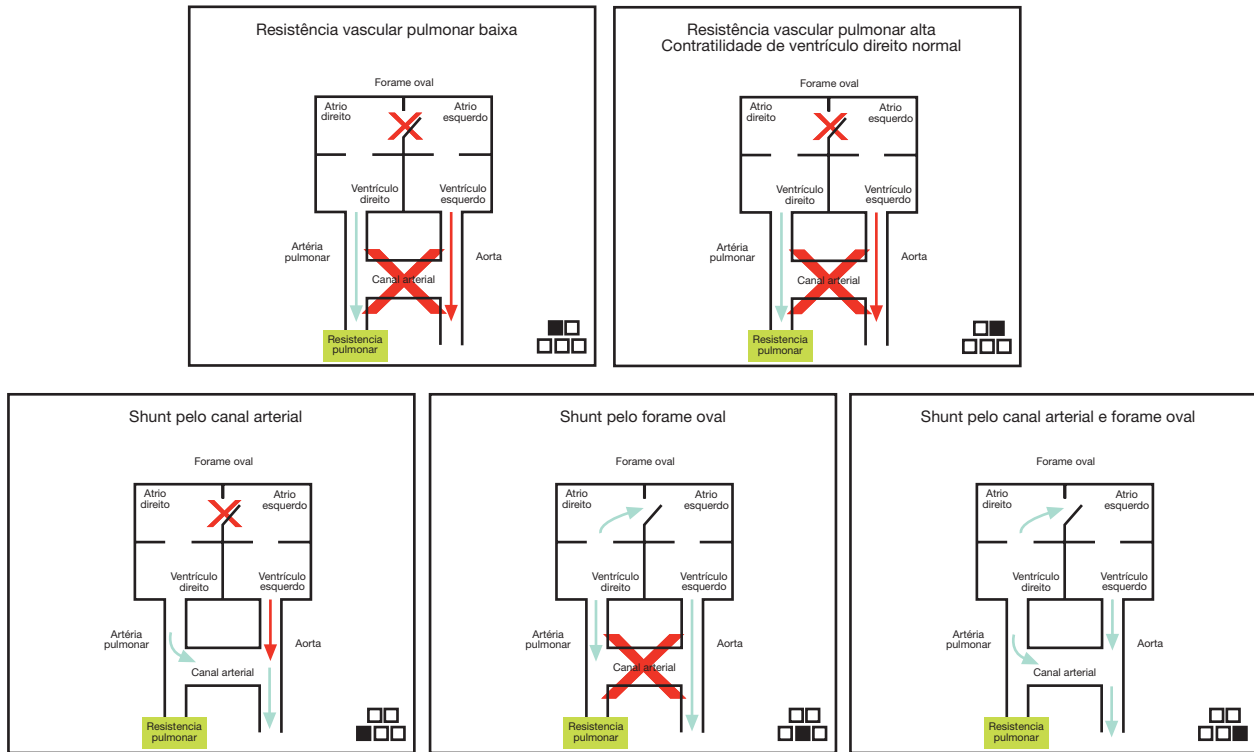
A ausculta cardíaca evidencia uma hiperfonese da segunda bulha devido à hipertensão da artéria pulmonar e um sopro sistólico da regurgitação tricúspide.

Ecocardiograma com dopplerfluxometria deve sempre ser obtido na suspeita de HPPN. É um método não invasivo que não só permite avaliar a presença de *shunt* ao nível do canal arterial e forame oval, mas também confirma a

ausência de anomalias congênitas cardíacas e auxilia na avaliação da contratilidade do miocárdio.

A ecocardiografia proporciona uma estimativa da pressão da artéria pulmonar pelo pico de velocidade da regurgitação tricúspide, e da resistência vascular pulmonar através da relação tempo de aceleração da artéria pulmonar (TAC) e do tempo de ejeção sistólico do ventrículo direito (TEJ). Quanto mais baixa esta relação (TAC/TEJ), mais elevada é a resistência vascular pulmonar. Na ausência da regurgitação tricúspide, que ocorre em 30% dos casos, outro parâmetro que pode auxiliar na estimativa da pressão arterial pulmonar é a medida do fluxo da artéria pulmonar, estimado pela integral velocidade-tempo da artéria pulmonar (VTI pulmonar).<sup>60</sup> A figura 6 ilustra a hipertrofia de ventrículo direito no modelo animal da HPPN induzida em feto de rata após o fechamento farmacológico do canal arterial.<sup>61</sup>

O *shunt* direito-esquerdo, típico da doença, quando ocorre exclusivamente através do canal arterial (50% dos casos) pode ser demonstrado pela diferença de oxigenação pré e pós ductal. Uma diferença de PaO<sub>2</sub> maior do que 20 mmHg entre a artéria radial direita (pré ductal) e a artéria umbilical é considerada como indicativa de um *shunt* direito-esquerdo no nível do canal arterial. A mesma medição pode ser obtida de uma forma não invasiva através da avaliação comparativa da oximetria de pulso entre áreas pré (membro superior direito) e pós ductal (extremidades inferiores). Uma diferença maior do que 5% também é indicativa de *shunt*. É importante lembrar, também, que a ausência de uma diferença de oxigenação pré-pós ductal somente indica que não há um *shunt* direito-esquerdo no nível de canal arterial. A presença de um *shunt* no nível de forame oval é diagnosticada somente pela avaliação ecocardiográfica. A figura 7 mostra os diferentes cenários ilustrando que



**Figura 7** Presença ou ausência de shunt direito-esquerdo com relação à resistência vascular na síndrome de hipertensão pulmonar persistente neonatal.

não somente a presença do *shunt*, mas também a habilidade do ventrículo direito de vencer uma resistência vascular aumentada, determina a presença e o grau de severidade da doença.

## Tratamento

### Cuidados gerais

Manutenção da temperatura corporal e, correção de distúrbios hidroeletrólíticos e metabólicos são medidas fundamentais. Hipoxemia, hipercapnia e acidose metabólica levam à vasoconstrição pulmonar e devem ser prontamente corrigidas.

Além dos cuidados gerais, os objetivos do tratamento visam manter a pressão arterial sistêmica em níveis adequados, diminuir a resistência vascular pulmonar, garantir liberação de oxigênio para os tecidos e minimizar lesões induzidas pelo oxigênio e pela ventilação.

Na presença de doença de parênquima pulmonar, a assistência ventilatória deve ter como estratégia a melhora do recrutamento alveolar, sempre evitando a inflação pulmonar excessiva. Quando indicado (membrana hialina, aspiração de sangue ou mecônio), o uso do surfactante é de grande valor terapêutico. Monitorização cardíaca, pressão arterial e saturação de oxigênio de preferência pré e pós ductais contínuas são essenciais. Crianças com HPPN são extremamente lábeis e instáveis. Desse modo, a manipulação deve ser mínima.

Os sedativos têm efeitos colaterais importantes e o uso de narcóticos, como as morfina, comumente levam à hipotensão.

A sedação, apesar de necessária, deve ser reduzida e eliminada assim que houver uma melhora do quadro clínico. Relaxantes musculares devem ser reservados somente para recém-nascidos onde se encontre grande dificuldade de estabelecer ventilação adequada, que não respondem à sedação.

### Suporte hemodinâmico

A atividade miocárdica comumente está comprometida, levando não só a uma piora do *shunt* direito-esquerdo no nível do forame oval (disfunção de ventrículo direito), mas também a uma queda do débito cardíaco devido a comprometimento do ventrículo esquerdo. O uso de agentes inotrópicos está geralmente indicado.<sup>62</sup>

É importante salientar que o uso de correção rápida com soluções coloides ou cristaloides, a não ser quando exista evidência de depleção intravascular, está contraindicado. Isto porque a pressão do átrio direito geralmente está elevada (aumento da resistência vascular pulmonar e disfunção de ventrículo direito). Administração excessiva de fluidos nestas circunstâncias resulta em aumento ainda maior da pressão de átrio direito e exacerbação do *shunt* direito-esquerdo no nível do forame oval e hipoxemia.

Agentes inotrópicos e vasopressores devem ser introduzidas precocemente para tentar otimizar a função cardíaca, estabilizar a pressão arterial sistêmica e reduzir o *shunt* extrapulmonar. Cada uma destas drogas tem um efeito distinto que deve ser levado em conta na escolha específica para cada recém-nascido (tabela 2). Todas elas têm um efeito inotrópico importante. A dopamina, através do seu

**Tabela 2** Drogas vasopressoras e inotrópicas comumente usadas na hipertensão pulmonar

Drogas / Dose	Mecanismo de ação	Efeitos	Efeitos colaterais
Dopamin (2,5-20 mcg/ kg/min)	Precursor endógeno da norepinefrina  Ação dose dependente  2,5-5 mcg/kg/min: estimulação receptores dopaminérgicos  5-10 mcg/kg/min: estimulação receptores $\beta_1$ 10-20 mcg/kg/min: estimulação receptores $\alpha$	Dopa: vasodilatação mesentérica, renal, cerebral e esplênica  Beta: aumento da contratilidade miocárdica e do fluxo coronário com elevação da pressão arterial sistêmica e do débito cardíaco Alfa: vasoconstrição periférica, aumento da resistência vascular sistêmica, da pressão arterial sistêmica e pulmonar. Diminuição do fluxo renal e mesentérico	Doses altas aumentam a resistência vascular pulmonar e sistêmica
Dobutamina (5-20 mcg/ kg/min)	Análogo sintético da dopamina  Estimula os receptores $\beta$ , principalmente $\beta_1$ e pouca ação sobre $\beta_2$	Melhora o débito cardíaco pela ação inotrópica $\beta_1$  Pouco efeito vascular periférico	Taquicardia em doses altas
Epinefrina (0,05-2 mcg/ kg/min)	Catecolamina endógena com efeito $\alpha$ e $\beta$ adrenérgico dependendo da dose 0,05-0,5 mcg/kg/min: estimulação dos receptores $\beta$ ( $\beta_1 > \beta_2$ ) 0,5-2 mcg/kg/min: estimulação dos receptores $\alpha$	Melhora o débito cardíaco pela potente ação inotrópica  Aumenta a pressão arterial sistêmica	Vasoconstrição pulmonar e sistêmica em doses altas
Norepinefrina (0,5-2 mcg/ kg/min)	Catecolamina endógena, que estimula os receptores $\beta_1$ e 2 e também os receptores $\alpha_1$ e 2	Melhora o débito cardíaco pela ação inotrópica dos receptores $\alpha$ e aumenta pressão arterial pela ação periférica dos receptores $\alpha$ Possível melhora do fluxo sanguíneo pulmonar secundária à liberação de óxido nítrico do endotélio	Vasoconstritor pulmonar e sistêmico
Milrinone (0,3-0,8 mcg/ kg/min)	Inibidora da enzima fosfodiesterase tipo 3, que degrada cAMP	Melhora do débito cardíaco pela redução da pós-carga  Vasodilatação pulmonar pelo aumento intracelular de cAMP	Possível vasodilatação sistêmica em doses altas

cAMP, monofosfato cíclico de adenosina.

efeito adrenérgico, é a mais eficaz na elevação da pressão arterial sistêmica e, por isso, a mais frequentemente utilizada. Existe, entretanto, preocupação sobre um possível efeito vasoconstritor pulmonar, quando utilizada em doses elevadas. Dobutamina tem efeito redutor da sobrecarga do ventrículo esquerdo que, junto com as suas características inotrópicas, contribuem para o aumento do débito cardíaco. A escolha do vasopressor ideal para o tratamento do recém-nascido com hipotensão continua sendo objeto de grande debate.<sup>63-65</sup> Atenção à causa da hipotensão e desempenho do miocárdio é de grande ajuda nesta decisão terapêutica.

A epinefrina, apesar de ser, talvez, a droga com maior efeito inotrópico, tem também um efeito vasoconstritor adrenérgico na circulação sistêmica e na pulmonar, que às vezes leva a uma redução importante do fluxo sanguíneo periférico e pulmonar. Recentemente, um estudo mostrou que a noradrenalina melhorou a oxigenação e diminuiu a resistência vascular pulmonar em recém-nascidos com HPPN por mecanismo desconhecido.<sup>66</sup> Em carneiros, a norepinefrina diminui o tônus vascular pulmonar e aumenta o fluxo sanguíneo, através da ativação de alfa-receptores e liberação de óxido nítrico.<sup>67,68</sup>

## Vasodilatação pulmonar

A circulação pulmonar tem um comportamento semelhante à da sistêmica, de modo que a grande dificuldade no tratamento farmacológico da HPPN se relaciona ao fato de tentar dilatar os vasos pulmonares sem colocar o recém-nascido em choque sistêmico. Como a circulação pulmonar exibe vasodilatação com a elevação do pH, a hiperventilação e alcalinização foram bastante utilizadas para o tratamento desta doença em épocas passadas.<sup>69,70</sup> A hiperventilação não mais é utilizada devido à redução importante da perfusão cerebral quando a  $\text{PaCO}_2$  é mantida abaixo de 25 mmHg e ao trauma pulmonar.

A alcalinização, por sua vez, quando corretamente empregada, tem efeito terapêutico benéfico com mínimos efeitos colaterais.

## Óxido nítrico inalatório

Atualmente, este método é considerado o tratamento padrão.

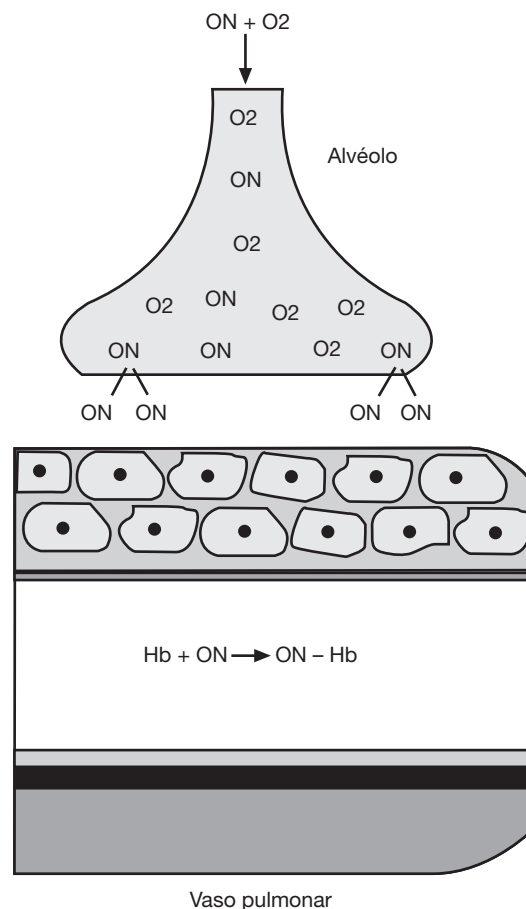
Quando administrado pela via inalatória (ONi), alcança o espaço alveolar e se difunde para a musculatura lisa vascular das artérias pulmonares adjacentes, e ali causa vasodilatação pelo aumento dos níveis de cGMP. ONi continua a se difundir e no lúmen da artéria pulmonar é rapidamente ligado à hemoglobina, restringindo seu efeito à circulação pulmonar, sem qualquer ação na circulação sistêmica (fig. 8). ONi é preferencialmente distribuído para os segmentos ventilados dos pulmões com aumento da perfusão nessas áreas. Isso resulta em melhora da relação ventilação/perfusão e diminuição do *shunt* intra-alveolar e melhora da oxigenação. Quando a resposta é positiva, a melhora da oxigenação é evidente dentro de poucos minutos.

Desde 1997, diversas triagens clínicas têm demonstrado uma significativa melhora da oxigenação e diminuição da indicação de oxigenação de membrana extracorpórea (ECMO) e/ou mortalidade em recém-nascidos com mais de 34 semanas com insuficiência respiratória grave.<sup>71</sup> Essa melhora ocorre em cerca de 70% dos pacientes, sendo os melhores resultados observados nas formas primárias.<sup>72</sup>

Estas triagens iniciavam o tratamento na forma mais avançada da doença, geralmente quando o índice de oxigenação era maior que 25. Dessa forma, a incidência média de ECMO e/ou mortalidade encontrada ainda foi de 40%. Com o aumento da experiência e da segurança no seu uso, atualmente recomenda-se início mais precoce do ONi, antes da prolongada exposição a altas concentrações de oxigênio e elevados parâmetros ventilatórios.

A concentração inicial de ONi atualmente recomendada é de 20 ppm. Doses maiores não são mais efetivas e estão associadas com maior incidência de metahemoglobinemia e formação de dióxido de nitrogênio.<sup>73</sup> Alguns estudos têm demonstrado que concentrações de até 5 ppm são efetivas na melhora da oxigenação,<sup>74,75</sup> mas concentrações mais baixas (2 ppm), além de não eficazes, reduziram a resposta ao subsequente aumento da concentração para 20 ppm.<sup>76</sup>

Uma vez utilizado, o ONi deve ser diminuído gradualmente (redução de 5 ppm/hora até 5 ppm) e retirado após 1 ppm/4 horas. Com isso, tenta-se evitar o fenômeno de



**Figura 8** Óxido nítrico inalatório e sua ligação com a hemoglobina. Hb, hemoglobina; ON, óxido nítrico.

vasoconstrição rebote, que pode estar relacionado à diminuição da produção endógena de óxido nítrico.

Durante o uso de óxido nítrico inalatório, devem ser obtidos a monitorização contínua do dióxido de nitrogênio, que é gerado pela reação do ON com oxigênio, e níveis séricos diários de metahemoglobina. O nível de metahemoglobina deve ser mantido abaixo de 5%. Inibição da agregação plaquetária foi reportada em humanos. A existência deste efeito colateral, entretanto, continua sendo controverso.<sup>77,78</sup> Até que isso se esclareça, não se recomenda o uso de ONi na presença de sangramento intracraniano importante.

## Vasodilatadores pulmonares

Além do óxido nítrico, não existem drogas com efeito vasodilatador específico para a circulação pulmonar. Várias drogas, porém, têm um efeito vasodilatador predominante na HPPN e serão discutidas abaixo, estando resumidas na tabela 3.

## Prostaglandinas

Prostaciclina é a mais potente vasodilatadora das prostaglandinas. Sua utilização endovenosa é um tratamento estabelecido há muito tempo em adultos com hipertensão pulmonar.

**Tabela 3** Agentes vasodilatadores pulmonares

Drogas	Administração Dose	Mecanismo de ação	Uso na HPPN
Óxido nítrico	Inalatório 5-20 ppm	Produzido no endotélio vascular, causa vasodilatação pelo aumento intracelular de cGMP na musculatura lisa pulmonar	Vasodilatador pulmonar específico é o tratamento padrão  Monitorar metahemoglobina e NO <sub>2</sub> durante o uso
Prostaglandinas	Prostaciclina Endovenosa contínua ou inalatória Iloprost: inalatória 0,5-2 mcg/kg/dose	Produzidas a partir do ácido aracônico, causam vasodilatação pelo aumento intracelular de cAMP na musculatura lisa pulmonar	Vasodilatação por via alternativa e complementar ao óxido nítrico. Podem potencializar sua ação Prostaciclina é vasodilatador pulmonar não específico e pode apresentar efeito sistêmico Pode potencializar o óxido nítrico
Sildenafil	Endovenosa ou VO  0,5-2 mg/kg/dose 6/6 h	Inibidor da enzima fosfodiesterase tipo 5, responsável pela degradação de cGMP	Seguro e de fácil administração Pode piorar a oxigenação, pois vasodilata áreas não ventiladas
Milrinone	Endovenosa  0,3-0,8 mcg/kg/m	Inibidor da enzima fosfodiesterase tipo 3, responsável pela degradação de cAMP	Pode potencializar ação das prostaglandinas Melhora o débito cardíaco direito pela redução da pós-carga
Bosentan	VO  Dose : não estabelecida	Antagonista não específico dos receptores A e B da endotelina	Muito pouco utilizados em recém-nascidos

cAMP, monofosfato cíclico de adenosina; cGMP, monofosfato cíclico de guanosina; HPPN, hipertensão pulmonar persistente neonatal; NO<sub>2</sub>, dióxido de nitrogênio.

A maioria dos estudos em recém-nascidos mostra um efeito semelhante ou superior ao ONi na diminuição da pressão da artéria pulmonar e na melhora da oxigenação.<sup>79,80</sup> Seu uso, entretanto, necessita de um acesso vascular permanente e, com frequência, leva à hipotensão arterial, pois não é um vasodilatador pulmonar seletivo. Seu uso inalatório permite uma vasodilatação pulmonar seletiva, mas com meia vida muito curta, o que dificulta sua administração.<sup>81</sup> Iloprost é um análogo da prostaciclina com ação mais prolongada e com efeito específico na circulação pulmonar.<sup>82</sup> Alguns estudos têm demonstrado sua eficácia, mesmo nos casos refratários ao óxido nítrico.<sup>83,84</sup> Pode ser usado sob a forma inalatória nos pacientes entubados ou sob nebulização em pacientes com respiração espontânea.<sup>85</sup>

### Inibidores das fosfodiesterases

Existem 11 isoformas de fosfodiesterases (FDE). As mais importantes são a FDE3 e a FDE5, que degradam preferencialmente cAMP e cGMP, respectivamente.

Sildenafil produz vasodilatação pela inibição da fosfodiesterase tipo 5. Dipyridamol, zaprinast e pentoxifilina são outros inibidores da FDE5 pouco utilizados, pois têm importantes efeitos sistêmicos.

Estudos em recém-nascidos com hipertensão pulmonar têm demonstrado que sildenafil reduz seletivamente a resistência vascular pulmonar com poucos efeitos sistêmicos.<sup>86-89</sup> Seu efeito na vasculatura pulmonar parece ser independente da causa básica, podendo ser eficaz em hipertensão pulmonar idiopática associada a cardiopatias, doenças pulmonares e na HPPN.<sup>90</sup> Em pós-operatório de cardiopatia, sildenafil diminuiu a pressão arterial pulmonar e evitou rebote pós-retirada do óxido nítrico.<sup>91</sup>

Em uma meta-análise da Cochrane com 37 RNs em centros que não dispunham de óxido nítrico nem ventilação de alta frequência, foi registrada melhora significativa da oxigenação no grupo que recebeu sildenafil.<sup>92</sup>

Sildenafil é seguro, eficaz e facilmente administrado. Como discutido anteriormente, seu efeito vasodilatador se estende a áreas pouco ventiladas nos pulmões, o que altera a relação ventilação/perfusão, aumenta o *shunt* intrapulmonar e piora a oxigenação. Em um modelo animal de atelectasia lobar neonatal, o sildenafil inibiu a vasoconstrição pulmonar em resposta à hipóxia e piorou a oxigenação.<sup>58</sup> Usando tadalafil, outro inibidor de FDE5 no mesmo modelo animal, sem atelectasia lobar se mostrou uma queda da resistência vascular pulmonar e uma melhora da oxigenação.<sup>93</sup>

Milrinone causa vasodilatação pulmonar pela inibição da FDE3. Originalmente usada para reduzir a pós-carga e agente inotrópico, tem também se mostrado eficaz no tratamento da hipertensão pulmonar neonatal. Recentemente, Lakshminrusimha et al. demonstraram em um modelo animal de HPPN que o pré-tratamento com milrinone aumentou o efeito da prostaglandina no relaxamento da artéria pulmonar.<sup>94</sup> Isso explicaria os achados de Bassler e MacNamara, que, estudando quatro e nove recém-nascidos, respectivamente, demonstraram uma melhora significativa da oxigenação com uso de milrinone após resposta insatisfatória ao ONi.<sup>95,96</sup>

### Bloqueadores de endotelina

Em adultos, o uso de bosentan, um antagonista não específico dos receptores A e B, melhora significativamente os sintomas e a capacidade de exercício em pacientes com hipertensão pulmonar. Em recém-nascidos, os níveis plasmáticos de ET1 são elevados, com uma correlação linear com a gravidade da doença.<sup>97</sup> Estes dados têm estimulado a utilização e a publicação de algumas descrições de casos com o uso de bosentan em neonatos com HPPN.<sup>98,99</sup> A utilidade destes agentes no tratamento da HPPN ainda necessita maior investigação clínica antes que possa ser recomendada.

### Outras drogas

Outras drogas têm sido testadas em modelos animais com efeitos promissores.

A rho-Kinase é uma proteína que impede a vasodilatação através da inibição da desfosforilação da fosfatase da mio-sina nas células da musculatura lisa pulmonar. Fasudil e Y-27632, inibidores da rho-Kinase, causam potente vasodilatação em modelos experimentais de HPPN.<sup>29,32</sup> Esses estudos sugerem que os inibidores de rho-Kinase podem ter um papel importante no tratamento das HPPN.

Superóxido desmutase retira da circulação os radicais superóxidos, gerados pelo estresse oxidativo, que levam à vasoconstrição pulmonar pela ligação e competição com o óxido nítrico. Em animais, a administração do superóxido desmutase diminui a pressão da artéria pulmonar e melhora a resposta ao óxido nítrico.<sup>100</sup>

O nucleotídeo adenosina e seu trinucleotídeo ATP são potentes vasodilatares pulmonares seletivos, através do aumento intracelular da AMP. Infusão endovenosa de adenosina em neonatos com a síndrome de HPPN mostra uma melhora significativa da oxigenação.<sup>101-103</sup>

O sulfato de magnésio tem sido descrito em alguns relatos de casos.<sup>104</sup> Porém, a meta-análise da Cochrane não mostrou evidência suficiente para se recomendar o uso desta droga em HPPN.<sup>105</sup>

### Ventilação mecânica e surfactante

A ventilação mecânica facilita o recrutamento alveolar, melhora a relação ventilação/perfusão e a oxigenação. Se a ventilação de alta frequência é superior, a convencional, em recém-nascidos com HPPN, ainda é discutível. Em alguns estudos se mostrou que a ventilação de alta fre-

quência melhora a eficácia do óxido nítrico inalatório em recém-nascidos com doença de parênquima pulmonar.<sup>106</sup>

Certas causas de HPPN, como síndrome de aspiração de mecônio e hérnia diafragmática, estão associadas com deficiência ou diminuição da atividade do surfactante,<sup>107</sup> e seu uso em recém-nascidos a termo com insuficiência respiratória grave diminui a indicação de ECMO.<sup>108</sup>

### Prevenção

Apesar dos recentes avanços, a mortalidade associada a esta síndrome ainda é de 10%.

Devido ao conhecimento limitado de sua etiologia e patogenia, pouco se sabe como preveni-la. Baseados nos dados do Hospital São Luiz, 70% dos casos da HPPN são da forma idiopática ou primária. Uma vez que a cesariana eletiva sem trabalho de parto está associada à maioria destes casos, atenção a esta prática e monitorização adequada desses recém-nascidos podem ter um efeito preventivo importante. Muito se conquistou no diagnóstico e tratamento da HPPN nos últimos 30 anos, porém muita pesquisa ainda é necessária para que se possa prevenir ou evitar adequadamente esta síndrome.

### Financiamento

Canadian Institutes of Health and Research (CIHR) Grant # MOP-93710.

### Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

### Referências

1. Klinger JR. The nitric oxide/cGMP signaling pathway in pulmonary hypertension. *Clin Chest Med.* 2007;28:143-67.
2. Nowicki MJ, Shi D, Cai Z, Bishop PR, May WL. Developmental expression of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in the rat liver. *Pediatr Res.* 2003;54:732-8.
3. Parker TA, le Cras TD, Kinsella JP, Abman SH. Developmental changes in endothelial nitric oxide synthase expression and activity in ovine fetal lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2000;278:L202-8.
4. Lucke T, Kanzelmeyer N, Kemper MJ, Tsikas D, Das AM. Developmental changes in the L-arginine/nitric oxide pathway from infancy to adulthood: plasma asymmetric dimethylarginine levels decrease with age. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45:1525-30.
5. Belik J, Shehnaz D, Pan J, Grasemann H. Developmental changes in arginase expression and activity in the lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008;294:L498-504.
6. Schmidt HH, Schmidt PM, Stasch JP. NO- and haem-independent soluble guanylate cyclase activators. *Handb Exp Pharmacol.* 2009;309-39.
7. Stasch JP, Hobbs AJ. NO-independent, haem-dependent soluble guanylate cyclase stimulators. *Handb Exp Pharmacol.* 2009;277-308.
8. Behrends S, Kempfert J, Mietens A, Koglin M, Scholz H, Middendorff R. Developmental changes of nitric oxide-

- sensitive guanylyl cyclase expression in pulmonary arteries. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;283:883-7.
9. Behrends S, Mietens A, Kempfert J, Koglin M, Scholz H, Middendorff R. The expression pattern of nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase in the rat heart changes during postnatal development. *J Histochem Cytochem.* 2002;50:1325-32.
  10. Belik J, Hehne N, Pan J, Behrends S. Soluble guanylate cyclase-dependent relaxation is reduced in the adult rat bronchial smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007;292:L699-703.
  11. Bloch KD, Filippov G, Sanchez LS, Nakane M, de la Monte SM. Pulmonary soluble guanylate cyclase, a nitric oxide receptor, is increased during the perinatal period. *Am J Physiol* 1997;272:L400-6.
  12. Zhu B, Strada SJ. The novel functions of cGMP-specific phosphodiesterase 5 and its inhibitors in carcinoma cells and pulmonary/cardiovascular vessels. *Curr Top Med Chem.* 2007;7:437-54.
  13. Patel MD, Katz SD. Phosphodiesterase 5 inhibition in chronic heart failure and pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 2005;96:47M-51.
  14. Hanson KA, Ziegler JW, Rybalkin SD, Miller JW, Abman SH, Clarke WR. Chronic pulmonary hypertension increases fetal lung cGMP phosphodiesterase activity. *Am J Physiol.* 1998;275:L931-41.
  15. Reffelmann T, Klöner RA. Cardiovascular effects of phosphodiesterase 5 inhibitors. *Curr Pharm Des.* 2006;12:3485-94.
  16. Juliana AE, Abbad FC. Severe persistent pulmonary hypertension of the newborn in a setting where limited resources exclude the use of inhaled nitric oxide: successful treatment with sildenafil. *Eur J Pediatr.* 2005;164:626-9.
  17. Sood BG, Delaney-Black V, Aranda JV, Shankaran S. Aerosolized PGE1: a selective pulmonary vasodilator in neonatal hypoxemic respiratory failure results of a Phase I/II open label clinical trial. *Pediatr Res.* 2004;56:579-85.
  18. Murray F, MacLean MR, Pyne NJ. Increased expression of the cGMP-inhibited cAMP-specific (PDE3) and cGMP binding cGMP-specific (PDE5) phosphodiesterases in models of pulmonary hypertension. *Br J Pharmacol.* 2002;137:1187-94.
  19. Jankov RP, Luo X, Cabacungan J, Belcastro R, Frndova H, Lye SJ, et al. Endothelin-1 and O<sub>2</sub>-mediated pulmonary hypertension in neonatal rats: a role for products of lipid peroxidation. *Pediatr Res.* 2000;48:289-98.
  20. Munnzel T, Sinning C, Post F, Warnholtz A, Schulz E. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Ann Med.* 2008;40:180-96.
  21. Belik J, Jankov RP, Pan J, Tanswell AK. Peroxynitrite inhibits relaxation and induces pulmonary artery muscle contraction in the newborn rat. *Free Radic Biol Med.* 2004;37:1384-92.
  22. Grover TR, Zenge JP, Parker TA, Abman SH. Vascular endothelial growth factor causes pulmonary vasodilation through activation of the phosphatidylinositol-3-kinase-nitric oxide pathway in the late-gestation ovine fetus. *Pediatr Res.* 2002;52:907-12.
  23. Le Cras TD, Markham NE, Tuder RM, Voelkel NF, Abman SH. Treatment of newborn rats with a VEGF receptor inhibitor causes pulmonary hypertension and abnormal lung structure. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002;283:L555-62.
  24. Papaioannou AI, Kostikas K, Kollia P, Gourgoulis KI. Clinical implications for vascular endothelial growth factor in the lung: friend or foe? *Respir Res.* 2006;7:128.
  25. Taraseviciene-Stewart L, Kasahara Y, Alger L, Hirth P, Mc MG, Waltenberger J, et al. Inhibition of the VEGF receptor 2 combined with chronic hypoxia causes cell death-dependent pulmonary endothelial cell proliferation and severe pulmonary hypertension. *FASEB J.* 2001;15:427-38.
  26. Schermuly RT, Stasch JP, Pullamsetti SS, Middendorff R, Müller D, Schlüter KD, et al. Expression and function of soluble guanylate cyclase in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2008;32:881-91.
  27. Braam B, Verhaar MC. Understanding eNOS for pharmacological modulation of endothelial function: a translational view. *Curr Pharm Des.* 2007;13:1727-40.
  28. Belik J, Kerc E, Pato MD. Rat pulmonary arterial smooth muscle myosin light chain kinase and phosphatase activities decrease with age. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2006;290:L509-16.
  29. Fagan KA, Oka M, Bauer NR, Gebb SA, Ivy DD, Morris KG, et al. Attenuation of acute hypoxic pulmonary vasoconstriction and hypoxic pulmonary hypertension in mice by inhibition of Rho-kinase. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004;287:L656-64.
  30. Fukumoto Y, Tawara S, Shimokawa H. Recent progress in the treatment of pulmonary arterial hypertension: expectation for rho-kinase inhibitors. *Tohoku J Exp Med.* 2007;211:309-20.
  31. Hyvelin JM, Howell K, Nichol A, Costello CM, Preston RJ, McLoughlin P. Inhibition of Rho-kinase attenuates hypoxia-induced angiogenesis in the pulmonary circulation. *Cir Res.* 2005;97:185-91.
  32. McNamara PJ, Murthy P, Kantores C, Teixeira L, Engelberts D, van Vliet, et al. Acute vasodilator effects of Rho-kinase inhibitors in neonatal rats with pulmonary hypertension unresponsive to nitric oxide. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008;294:L205-13.
  33. Cassin S, Tyler T, Wallis R. The effects of prostaglandin E on fetal pulmonary vascular resistance (38588). *Proc Soc Exp Biol Med.* 1975;148:584-7.
  34. Leffler CW, Hessler JR, Green RS. The onset of breathing at birth stimulates pulmonary vascular prostacyclin synthesis. *Pediatr Res.* 1984;18:938-42.
  35. 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.
  36. 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.
  37. Boden G, Bennett C. The management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Current Paediatrics.* 2004;14:290-7.
  38. Hernández-Díaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Risk Factors for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Pediatrics.* 2007;120:e272-82.
  39. Konduri GG, Solimano A, Sokol GM, Singer J, 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.
  40. Ramachandrapa A, Jain L. Elective cesarean section: its impact on neonatal respiratory outcome. *Clin Perinatol.* 2008;35:373-93.
  41. Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol.* 2006;30:34-43.
  42. Belik J, Halayko AJ, Rao K, Stephens NL. Fetal ductus arteriosus ligation. Pulmonary vascular smooth muscle biochemical and mechanical changes. *Cir Res.* 1993;72:588-96.
  43. Abman SH, Accurso FJ. Acute effects of partial compression of ductus arteriosus on fetal pulmonary circulation. *Am J Physiol.* 1989;257:H626-34.
  44. Levy R, Matitiau A, Ben AA, Milman D, Or Y, Hagay Z. Indomethacin and corticosteroids: an additive constrictive effect on the fetal ductus arteriosus. *Am J Perinatol.* 1999;16:379-83.

45. Weiss H, Cooper B, Brook M, Schlueter M, Clyman R. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. *J Pediatr.* 1995;127:466-71.
46. Respondek M, Weil SR, Huhta JC. Fetal echocardiography during indomethacin treatment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;5:86-9.
47. Wooltorton E. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and maternal use of SSRIs. *CMAJ.* 2006;174:1555-6.
48. Kallen B, Olausson PO. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17:801-6.
49. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med.* 2006;354:579-87.
50. Fornaro E, Li D, Pan J, Belik J. Prenatal exposure to fluoxetine induces fetal pulmonary hypertension in the rat. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:1035-40.
51. Ziegler JW, Ivy DD, Kinsella JP, Abman SH. The role of nitric oxide, endothelin, and prostaglandins in the transition of the pulmonary circulation. *Clin Perinatol.* 1995;22:387-403.
52. Stenmark KR, Gerasimovskaya E, Nemenoff RA, Das M. Hypoxic activation of adventitial fibroblasts: role in vascular remodeling. *Chest.* 2002;122:3265-34.
53. Keller RL, Moore P, Teitel D, Hawgood S, McQuitty J, Fineman JR. Abnormal vascular tone in infants and children with lung hypoplasia: Findings from cardiac catheterization and the response to chronic therapy. *Pediatr Crit Care Med.* 2006;7:589-94.
54. Belik J, Davidge ST, Zhang W, Pan J, Greer JJ. Airway smooth muscle changes in the nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia rat model. *Pediatr Res.* 2003;53:737-43.
55. Kunig AM, Parker TA, Noguee LM, Abman SH, Kinsella JP. ABCA3 deficiency presenting as persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr.* 2007;151:322-4.
56. Singh SA, Ibrahim T, Clark DJ, Taylor RS, George DH. Persistent pulmonary hypertension of newborn due to congenital capillary alveolar dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2005;40:349-53.
57. Plat G, Rouquette I, Marcoux MO, Bloom MC, Acar P, Dulac Y. Alveolar capillary dysplasia and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2007;100:458-61.
58. Tessler R, Wu S, Fiori R, Macgowan CK, Belik J. Sildenafil acutely reverses the hypoxic pulmonary vasoconstriction response of the newborn pig. *Pediatr Res.* 2008;64:251-5.
59. Belik J, Light RB. Effect of increased afterload on right ventricular function in newborn pigs. *J Appl Physiol.* 1989;66:863-9.
60. Peterson AL, Deatsman S, Frommelt MA, Mussatto K, Frommelt PC. Correlation of echocardiographic markers and therapy in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Cardiol.* 2009;30:160-5.
61. Fabris VE, Pato MD, Belik J. Progressive lung and cardiac changes associated with pulmonary hypertension in the fetal rat. *Pediatr Pulmonol.* 2001;31:344-53.
62. Ricachinevsky CP, Amantea SL. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82:5153-65.
63. Roze JC, Tohier C, Maingueneau C, Lefevre M, Mouzard A. Response to dobutamine and dopamine in the hypotensive very preterm infant. *Arch Dis Child.* 1993;69:59-63.
64. Dempsey EM, Barrington KJ. Evaluation and treatment of hypotension in the preterm infant. *Clin Perinatol.* 2009;36:75-85.
65. Evans N. Which inotrope for which baby? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91:F213-20.
66. Tourneux P, Rakza 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.
67. Jaillard S, Houfflin-Debarge V, Riou Y, Rakza T, Klosowski S, Lequien P, et al. Effects of catecholamines on the pulmonary circulation in the ovine fetus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;281:R607-14.
68. Magnenant E, Jaillard S, Deruelle P, Houfflin-Debarge V, Riou Y, Klosowski S, et al. Role of the alpha2-adrenoceptors on the pulmonary circulation in the ovine fetus. *Pediatr Res.* 2003;54:44-51.
69. Drummond WH, Gregory GA, Heymann MA, Phibbs RA. The independent effects of hyperventilation, tolazoline, and dopamine on infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr.* 1981;98:603-11.
70. Schreiber MD, Heymann MA, Soifer SJ. Increased arterial pH, not decreased PaCO<sub>2</sub>, attenuates hypoxia-induced pulmonary vasoconstriction in newborn lambs. *Pediatr Res.* 1986;20:113-7.
71. 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.
72. Wessel DL, Adatia I, Van Marter LJ, Thompson JE, Kane JW, Stark AR, et al. Improved oxygenation in a randomized trial of inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics.* 1997;100:E7.
73. Committee on Fetus and Newborn. Use of Inhaled Nitric Oxide. *Pediatrics.* 2000;106:344-5.
74. Cornfield DN, Maynard RC, deRegnier RA, Guiang SF, III, Barbato JE, Milla CE. Randomized, controlled trial of low-dose inhaled nitric oxide in the treatment of term and near-term infants with respiratory failure and pulmonary hypertension. *Pediatrics.* 1999;104:1089-94.
75. Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel 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. The I-NO/PPHN Study Group. *Pediatrics.* 1998;101:325-34.
76. 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. *Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group.* *N Engl J Med.* 2000;342:469-74.
77. Albert J, Harbut P, Zielinski S, Ryniak S, Gillis-Haegerstrand C, Lindwall R, et al. Prolonged exposure to inhaled nitric oxide does not affect haemostasis in piglets. *Intensive Care Med.* 2007;33:1594-601.
78. Beghetti M, Sparling C, Cox PN, Stephens D, Adatia I. Inhaled NO inhibits platelet aggregation and elevates plasma but not intraplatelet cGMP in healthy human volunteers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285:H637-42.
79. Bos AP, Tibboel D, Koot VC, Hazebroek FW, Molenaar JC. Persistent pulmonary hypertension in high-risk congenital diaphragmatic hernia patients: incidence and vasodilator therapy. *J Pediatr Surg.* 1993;28:1463-5.
80. Nakayama T, Shimada H, Takatsuki S, Hoshida H, Ishikita T, Matsuura H, et al. Efficacy and limitations of continuous intravenous epoprostenol therapy for idiopathic pulmonary arterial hypertension in Japanese children. *Circ J.* 2007;71:1785-90.
81. Ewert R, Schaper C, Halank M, Glaser S, Opitz CF. Inhalative iloprost - pharmacology and clinical application. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10:2195-207.
82. Leuchte HH, Behr J. Iloprost for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2005;3:215-23.
83. Ehlen M, Wiebe B. Iloprost in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Cardiol Young.* 2003;13:361-3.



84. Chotigeat U, Jaratwashirakul S. Inhaled iloprost for severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Med Assoc Thai.* 2007;90:167-70.
85. Krishnan U. Management of pulmonary arterial hypertension in the neonatal unit. *Cardiol Rev.* 2010;18:73-5.
86. Vargas-Origel A, Gomez-Rodriguez G, Aldana-Valenzuela C, Vela-Huerta MM, Alarcon-Santos SB, Amador-Licon N. The use of sildenafil in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Perinatol.* 2010;27:225-30.
87. Steinhorn RH, Kinsella JP, Pierce C, Butrous G, Dilleen M, Oakes M, et al. Intravenous sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr.* 2009;155:841-7.
88. Bentlin MR, Saito A, De Luca AK, Bossolan G, Bonatto RC, Martins AS, et al. [Sildenafil for pulmonary hypertension treatment after cardiac surgery]. *J Pediatr (Rio J).* 2005;81:175-8.
89. Oliveira EC, Amaral CF. Sildenafil in the management of idiopathic pulmonary arterial hypertension in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J).* 2005;81:390-4.
90. Leibovitch L, Matok I, Paret G. Therapeutic applications of sildenafil citrate in the management of paediatric pulmonary hypertension. *Drugs.* 2007;67:57-73.
91. Stocker C, Penny DJ, Brizard CP, Cochrane AD, Soto R, Shekerdemian LS. Intravenous sildenafil and inhaled nitric oxide: a randomised trial in infants after cardiac surgery. *Intensive Care Med.* 2003;29:1996-2003.
92. Shah P, Ohlsson A. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD005494.
93. Tessler RB, Zadinello M, Fiori H, Colvero M, Belik J, Fiori RM. Tadalafil improves oxygenation in a model of newborn pulmonary hypertension. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9:330-2.
94. Lakshminrusimha S, Porta NF, Farrow KN, Chen B, Gugino SF, Kumar VH, et al. Milrinone enhances relaxation to prostacyclin and iloprost in pulmonary arteries isolated from lambs with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Crit Care Med.* 2009;9:106-12.
95. 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.
96. Bassler D, Choong K, McNamara P, Kirpalani H. Neonatal persistent pulmonary hypertension treated with milrinone: four case reports. *Biol Neonate.* 2006;1:1-5.
97. Rosenberg AA, Kennaugh J, Koppenhafer SL, Loomis M, Chatfield BA, Abman SH. Elevated immunoreactive endothelin-1 levels in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr.* 1993;123:109-14.
98. 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.
99. Nakwan N, Choksuchat D, Saksawad R, Thammachote P. Successful treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn with bosentan. *Acta Paediatr.* 2009;98:1683-5.
100. Lakshminrusimha S, Russell 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.
101. Konduri GG, Garcia DC, Kazzi NJ, Shankaran S. Adenosine infusion improves oxygenation in term infants with respiratory failure. *Pediatrics.* 1996;97:295-300.
102. Ng C, Franklin O, Vaidya M, Pierce C, Petros A. Adenosine infusion for the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Crit Care Med.* 2004;5:10-3.
103. Motti A, Tissot C, Rimensberger PC, Prina-Rouso A, Aggoun Y, Berner M, et al. Intravenous adenosine for refractory pulmonary hypertension in a low-weight premature newborn: a potential new drug for rescue therapy. *Pediatr Crit Care Med.* 2006;7:380-2.
104. Raimondi F, Migliaro F, Capasso L, Ausanio G, Bisceglia M, Giliberti P, et al. Intravenous magnesium sulphate vs. inhaled nitric oxide for moderate, persistent pulmonary hypertension of the newborn. A Multicentre, retrospective study. *J Trop Pediatr.* 2008;54:196-9.
105. Ho JJ, Rasa G. Magnesium sulfate for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD005588.
106. Kinsella JP, Abman SH. High-frequency oscillatory ventilation augments the response to inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn: Nitric Oxide Study Group. *Chest.* 1998;114:105.
107. Findlay RD, Taeusch HW, Walther FJ. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome. *Pediatrics.* 1996;97:48-52.
108. 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.