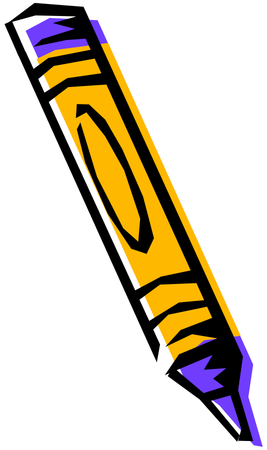
Characteristics of pulmonary hypertension in preterm neonates

VH Kumar, AA Hutchison, S Lakshminrusimha, FC Morin III, RJ Wynn and RM Ryan

Department of Pediatrics (Neonatology), State University of New York (SUNY)
at Buffalo, Women & Children's Hospital of Buffalo,
Buffalo, New York, USA

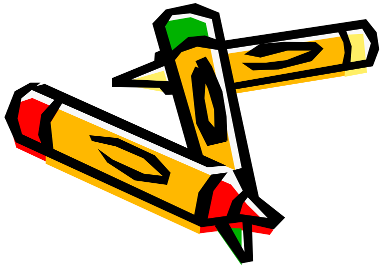
Journal of Perinatology 2007; 27, 214–219



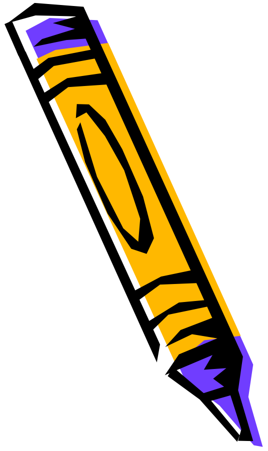
Características da hipertensão pulmonar em neonatos pré-termos

Lara Freita
Marcos Pessôa

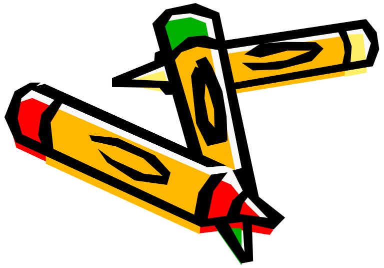
Coordenação: Paulo R. Margotto
Escola Superior de Ciências da Saúde/ESCS/SES/DF
www.paulomargotto.com.br



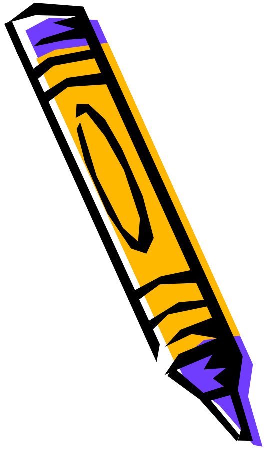
Características da hipertensão pulmonar em neonatos pré- termo



- Objetivo
- Identificar os fatores de risco para hipertensão pulmonar em neonatos pré- termo (IG <37 semanas) e avaliar sua resposta ao óxido nítrico inalatório.



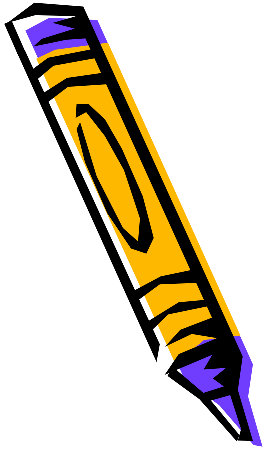
Características da hipertensão pulmonar em neonatos pré- termo



- Introdução

- A hipertensão pulmonar no recém-nascido é uma complicação séria e as vezes fatal da transição para a vida extra uterina.
- Dentre os neonatos pré-termo, ocorre principalmente naqueles com membrana hialina
- Os benefícios do iNO no manejo de injúrias pulmonares estabelecidas (Hipertensão pulmonar documentada) ainda não está bem esclarecido apesar de vários estudos já realizados.

Características da hipertensão pulmonar em neonatos pré- termo



- Introdução
- Bolsa rota prematuramente; Oligohidrâmio Displasia bronco-pulmonar

⇩

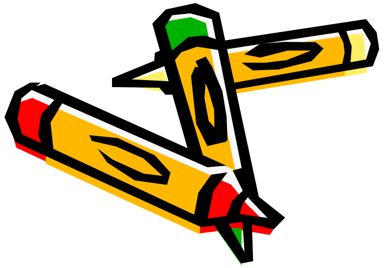
Hipoplasia pulmonar

⇩

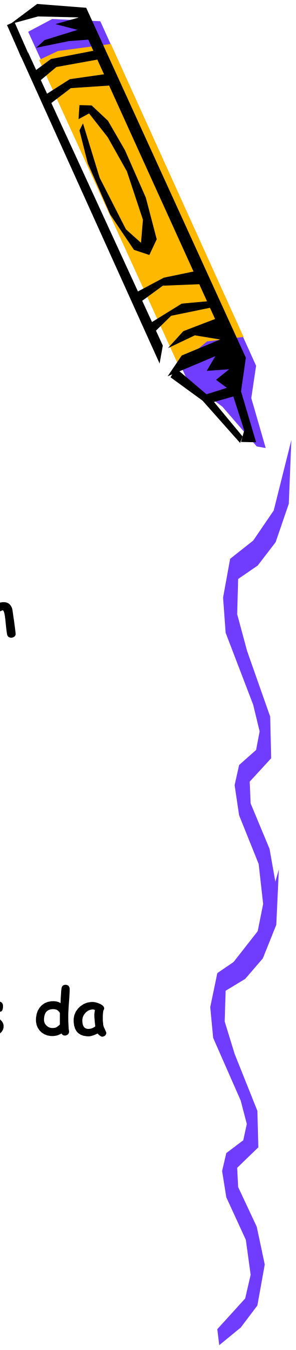
Hipóxia

⇩

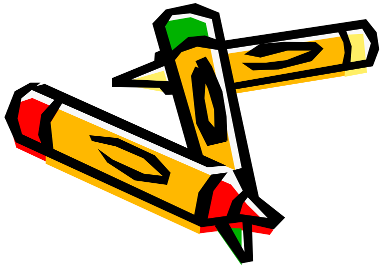
Hipertensão pulmonar



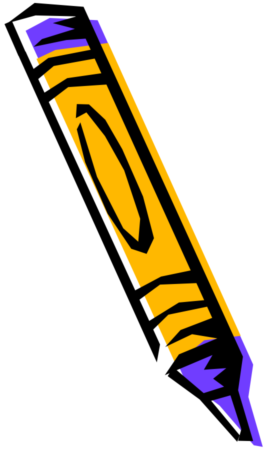
Características da hipertensão pulmonar em neonatos pré- termo



- Métodos
- Estudo retrospectivo de todas as crianças nascidas com < 37 semanas de gestação no período de Junho/2000 a Outubro/2005 com ecocardiografia evidenciando hipertensão pulmonar nas primeira 4 semanas de vida.
- Grupo controle: Neonatos nascidos com a mesma semana de gestação imediatamente antes e depois do nascimento do paciente.
- Os dados foram coletados da base de dados da UTI Neonatal

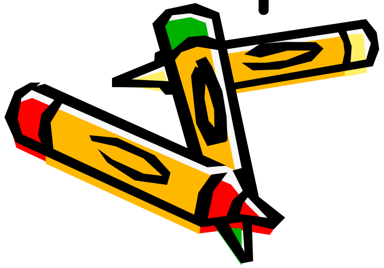


Características da hipertensão pulmonar em neonatos pré- termo

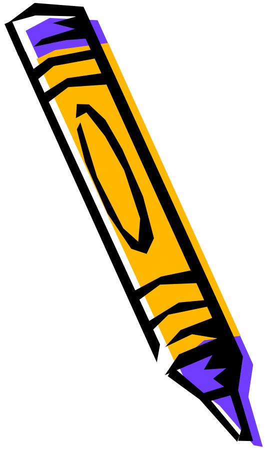


- Métodos

- Hipertensão pulmonar secundária a patologia cardíaca congênita foram excluídas.
- Os neonatos com hipertensão pulmonar receberam tratamento conservador com ventilação mecânica (incluindo ventilação de alta frequência) e O_2 .
  - O iNO (de 5 a 15 p.p.m.) foi usado nos pacientes que não responderam ao manejo conservador.



Características da hipertensão pulmonar em neonatos pré- termo



- Métodos

- Os dados encontrados foram colocados no STATA (State College, TX, USA) para análise estatística.
- Foram usados Teste- T, x^2 ou teste de Fisher.
- ANOVA, foi usada na comparação da IG entre os grupos.
- A resposta ao iNO (aumento $\geq$20mmHg ou mais nos primeiros 30 min) e a relação da IG foram analisadas por análises de regressão.

Características da hipertensão pulmonar em neonatos pré- termo

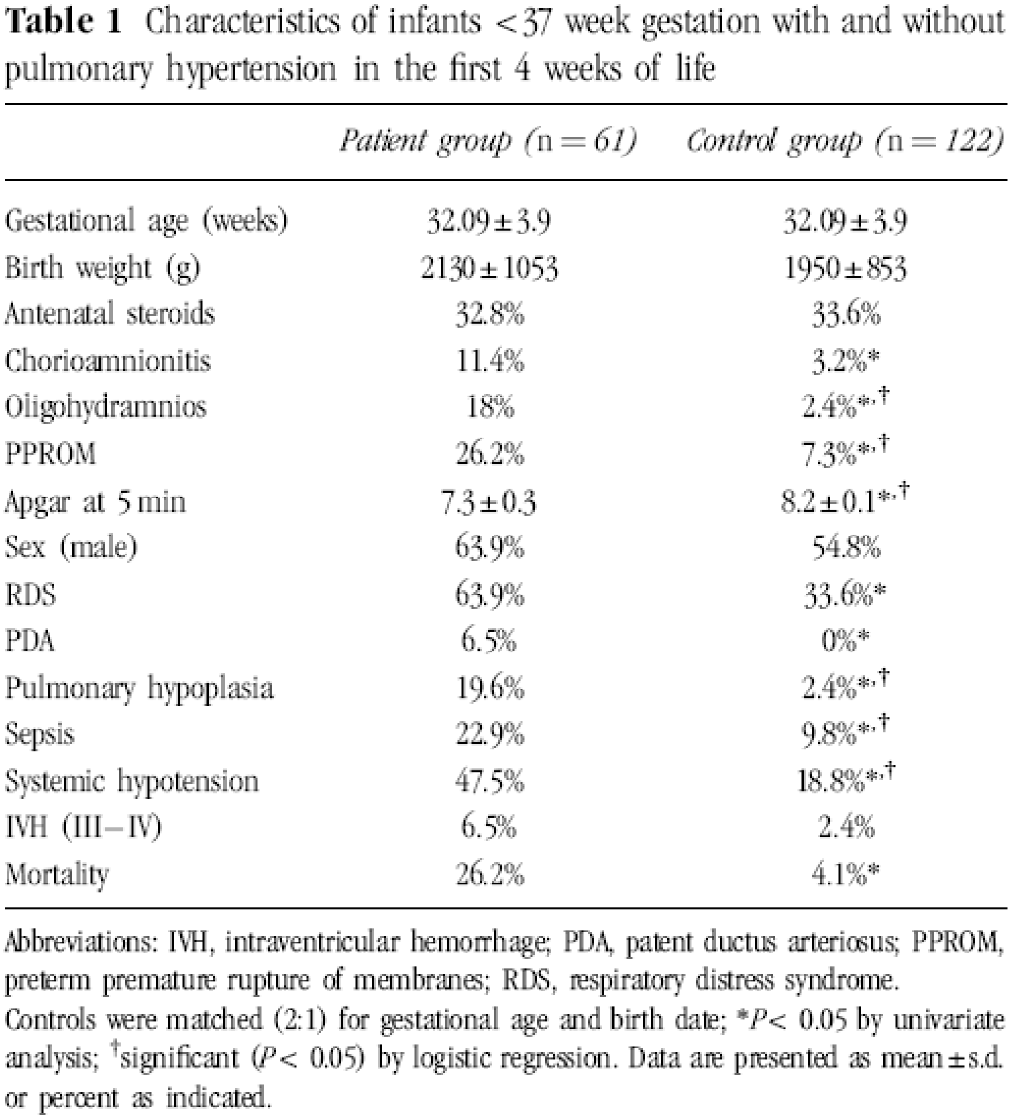


Table 1 Characteristics of infants <37 week gestation with and without pulmonary hypertension in the first 4 weeks of life

	Patient group (n = 61)	*Control group* (n = 122)
Gestational age (weeks)	32.09 ± 3.9	32.09 ± 3.9
Birth weight (g)	2130 ± 1053	1950 ± 853
Antenatal steroids	32.8%	33.6%
Chorioamnionitis	11.4%	3.2%*
Oligohydramnios	18%	2.4%*,†
PPROM	26.2%	7.3%*,†
Apgar at 5 min	7.3 ± 0.3	8.2 ± 0.1*,†
Sex (male)	63.9%	54.8%
RDS	63.9%	33.6%*
PDA	6.5%	0%*
Pulmonary hypoplasia	19.6%	2.4%*,†
Sepsis	22.9%	9.8%*,†
Systemic hypotension	47.5%	18.8%*,†
IVH (III–IV)	6.5%	2.4%
Mortality	26.2%	4.1%*

Abbreviations: IVH, intraventricular hemorrhage; PDA, patent ductus arteriosus; PPROM, preterm premature rupture of membranes; RDS, respiratory distress syndrome. Controls were matched (2:1) for gestational age and birth date; $^{*}P < 0.05$ by univariate analysis; †significant ($P < 0.05$) by logistic regression. Data are presented as mean ± s.d. or percent as indicated.

→***RESULTADOS***

-61 crianças com hipertensão pulmonar foram comparadas a 122 crianças do grupo controle.

-31% de todas as crianças do estudo pesaram <1500g ao nascer.

Características da hipertensão pulmonar em neonatos pré-termo

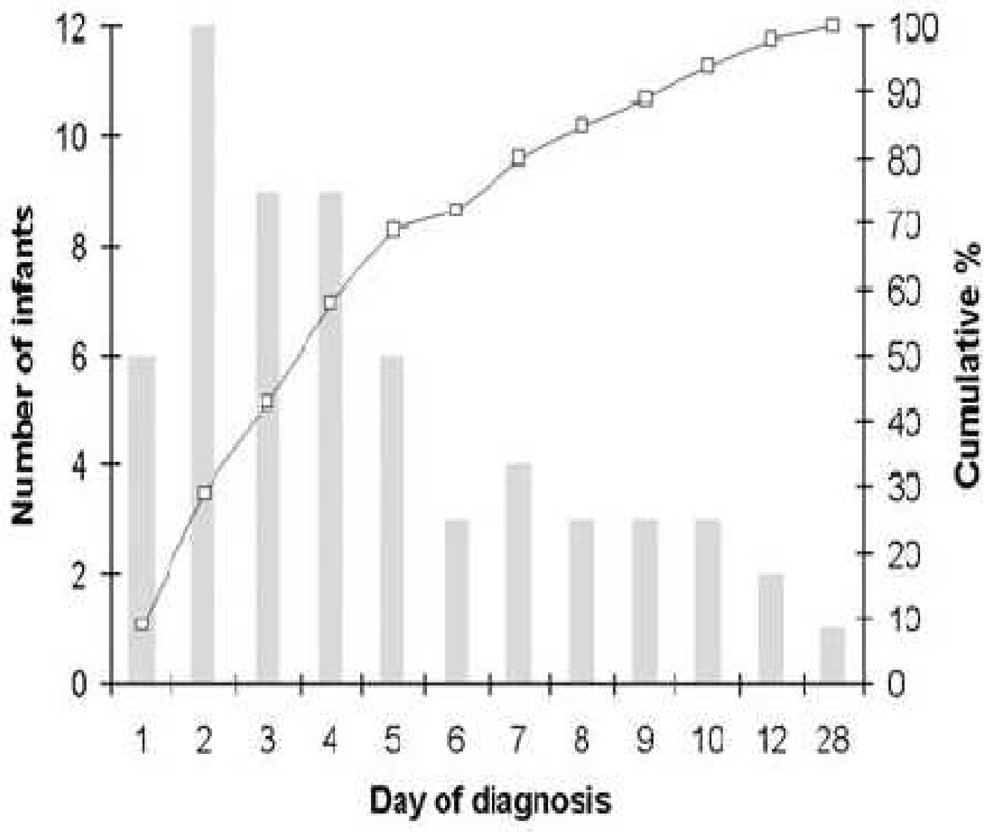
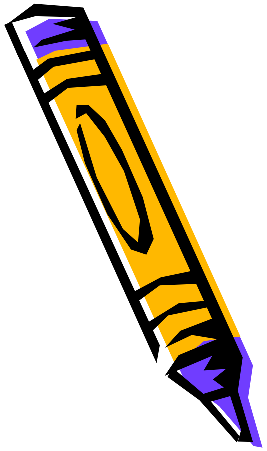


Figure 1 Postnatal age at the time of diagnosis of PHT in infants <37 weeks GA. Number of infants (right) and the cumulative percentage of infants (left) are plotted on the y axis. 80% of infants with PH were diagnosed in the first week of life.

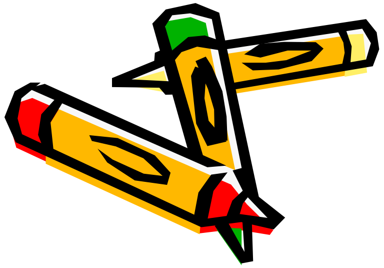


→ ***RESULTADOS***

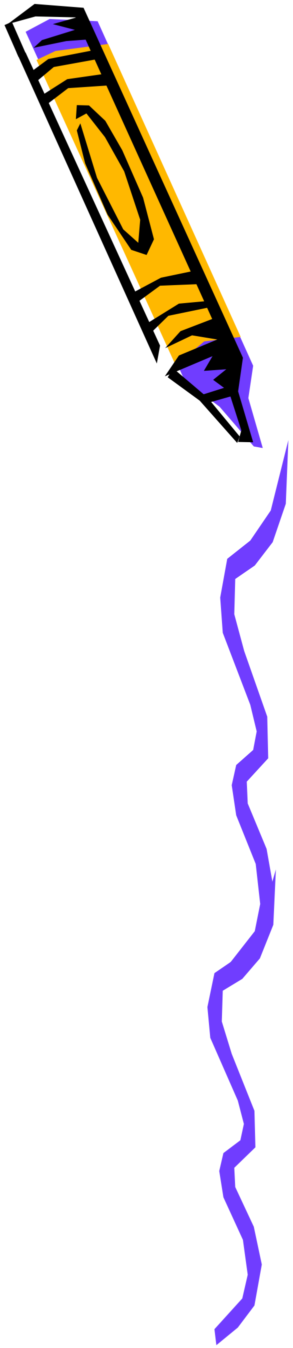
-80% dos diagnóstico de hipertensão pulmonar foram feitos na primeira semana de vida.

Características da hipertensão pulmonar em neonatos pré-termo

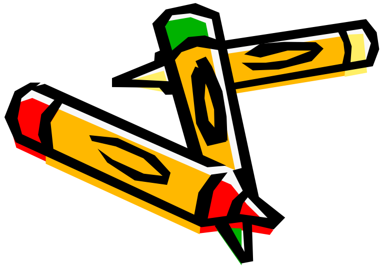
- Resultado
- Fatores que predispõem a hipertensão pulmonar:
  - Baixo Apgar (1 e 5 min.)
  - Ruptura prematura de membrana (bolsa rota) - 26,2%
  - Oligohidrâmnio – 18%
  - Corioamnionite – 11,4%
  - Síndrome da angústia respiratória – 63,9%
  - Persistência do ducto arterial – 6,5% (100% preditivo)
  - Sepse - 22,9%
  - Hipotensão sistêmica – 47,5%
  - Hipoplasia pulmonar – 16,9%
- Mortalidade – 26,2%



Características da hipertensão pulmonar em neonatos pré-termo



- Resultado
- 37% dos RN com hipertensão pulmonar necessitaram de tratamento com iNO.
- Fatores predisponentes ao uso de iNO:
  - Baixa IG
  - Baixo peso ao nascer
  - Síndrome da Angústia Respiratória
  - Hipotensão sistêmica
  - Ruptura prematura de membrana (independente)
  - Oligohidrâmnio



Características da hipertensão pulmonar em neonatos pré-termo

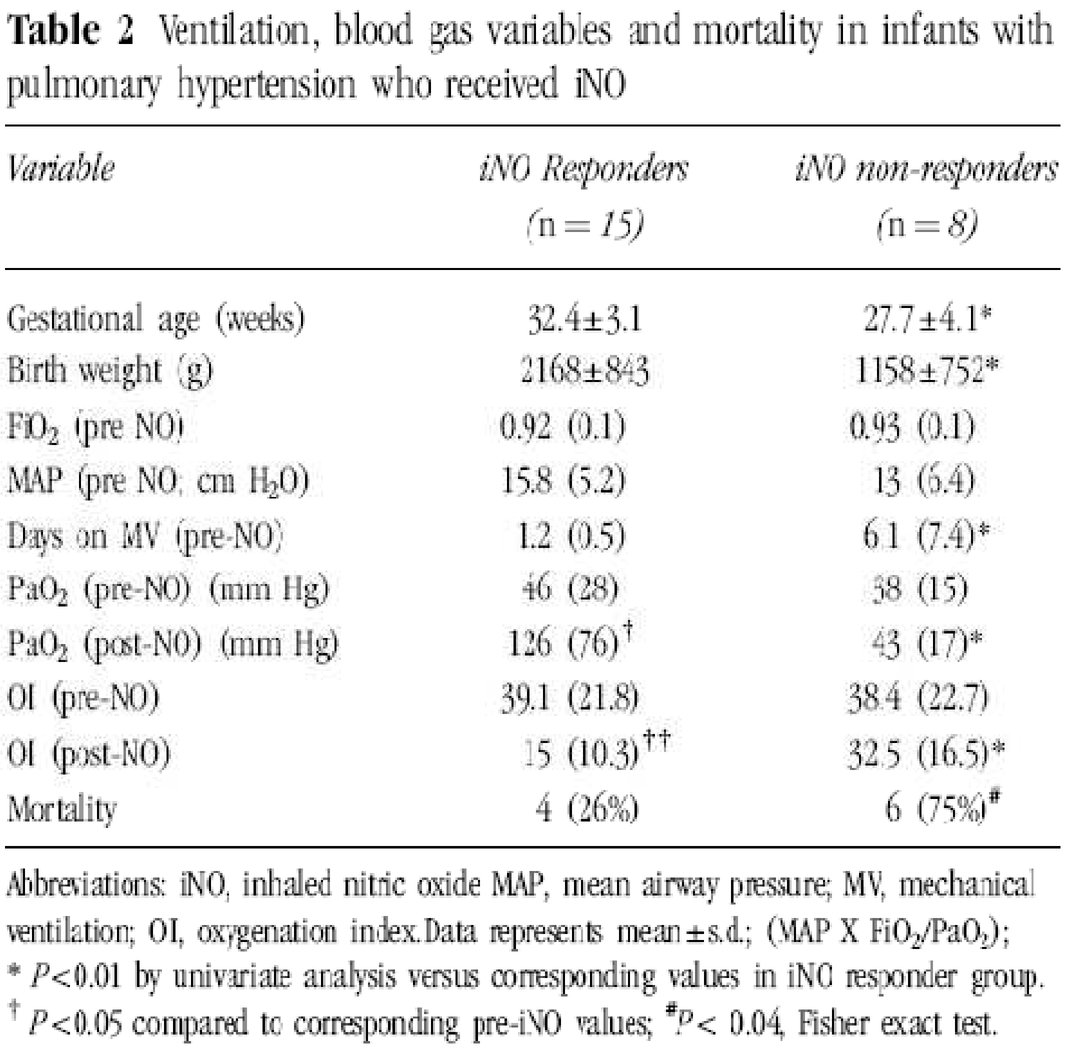
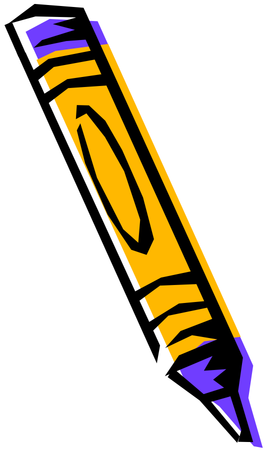


Table 2 Ventilation, blood gas variables and mortality in infants with pulmonary hypertension who received iNO

Variable	*iNO Responders* (n = *15*)	*iNO non-responders* (n = *8*)
Gestational age (weeks)	32.4±3.1	27.7±4.1*
Birth weight (g)	2168±843	1158±752*
FiO_2 (pre NO)	0.92 (0.1)	0.93 (0.1)
MAP (pre NO; cm H_2O)	15.8 (5.2)	13 (6.4)
Days on MV (pre-NO)	1.2 (0.5)	6.1 (7.4)*
PaO_2 (pre-NO) (mm Hg)	46 (28)	38 (15)
PaO_2 (post-NO) (mm Hg)	126 (76)†	43 (17)*
OI (pre-NO)	39.1 (21.8)	38.4 (22.7)
OI (post-NO)	15 (10.3)††	32.5 (16.5)*
Mortality	4 (26%)	6 (75%)$^{\#}$

Abbreviations: iNO, inhaled nitric oxide MAP, mean airway pressure; MV, mechanical ventilation; OI, oxygenation index.Data represents mean±s.d.; (MAP X FiO_2/PaO_2);
* $P<0.01$ by univariate analysis versus corresponding values in iNO responder group.
† $P<0.05$ compared to corresponding pre-iNO values; $^{\#}P<0.04$, Fisher exact test.



→RESULTADO

- RN que não responderam ao iNO tinhas <IG e <peso ao nascer.

-A mortalidade foi maior no grupo que não respondeu ao iNO.

-Os RN que não responderam ao iNO passaram mais tempo na ventilação mecânica antes de iniciar o iNO.

Características da hipertensão pulmonar em neonatos pré- termo

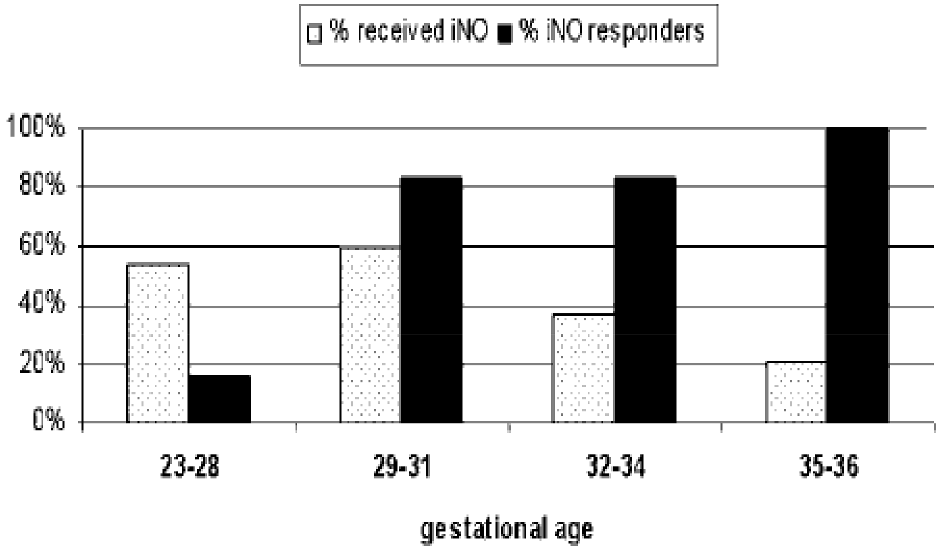
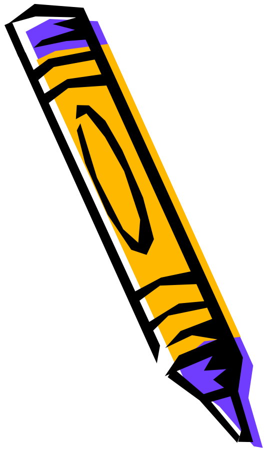


Figure 2 Response to iNO in infants with PHT across various GA groups. The stippled bars represent the percentage of infants with PHT who received iNO at various GA groups. 54% (6/11), 60% (6/10), 37% (6/16) and 21% (5/24) of infants received iNO at 23 to 28, 29 to 31, 32 to 34 and 35 to 36 weeks respectively. The dark bars represent the percentage of infants who responded to iNO out of all infants who received iNO in each GA group. Response to iNO significantly increased with GA ($P<0.01$, ANOVA).

→Figura mostra a relação de resposta ao uso de iNO e a idade gestacional. Mostrando melhor resposta entre 35-36 semanas de gestação.

→16% < 29 semanas responderam ao iNO



Características da hipertensão pulmonar em neonatos pré-termo

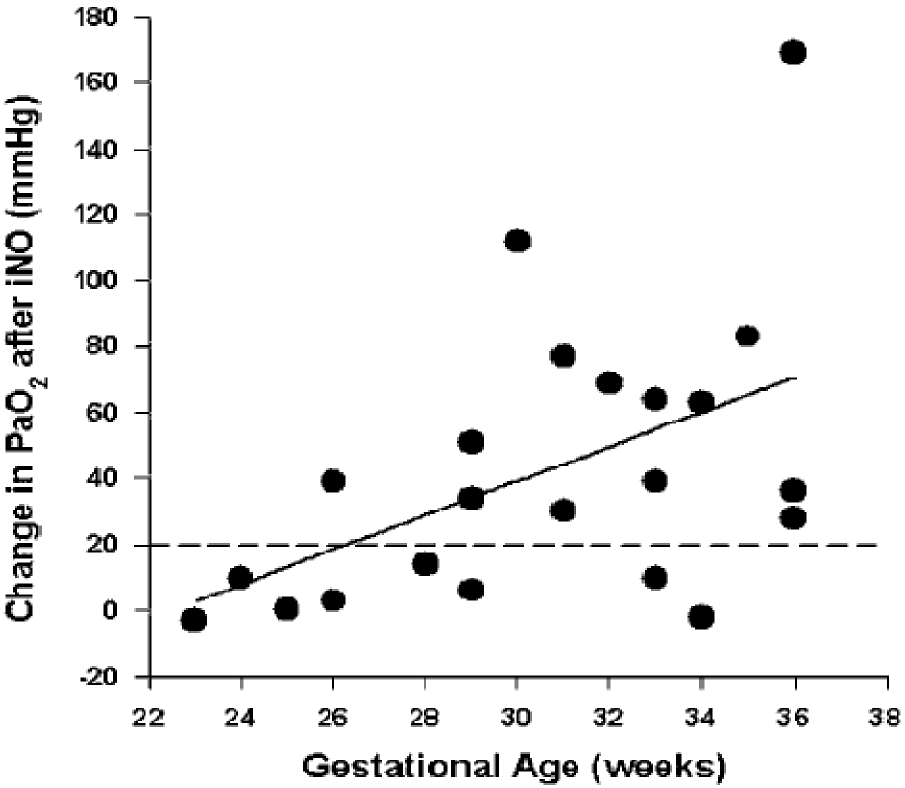
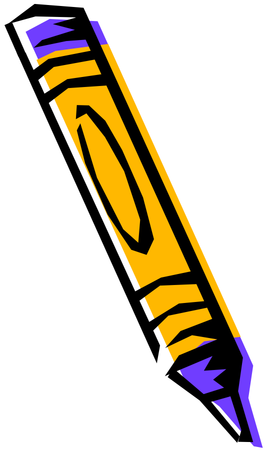


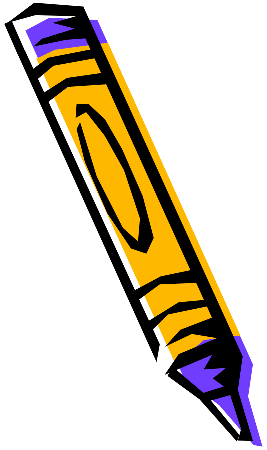
Figure 3 Linear regression plot of the change in PaO_2 following iNO for PHT across GA. The dotted line at 20 mm Hg of arterial P_{O2} separates the responders from non-responders to iNO. Response to iNO increases with GA ($P = 0.019$; $R^2 = 0.24$; Adj $R^2 = 0.20$). Infants >29 weeks gestation responded significantly better to iNO compared to infants < 29 weeks GA ($P = 0.009$, Fisher exact test).



→*RESULTADO*

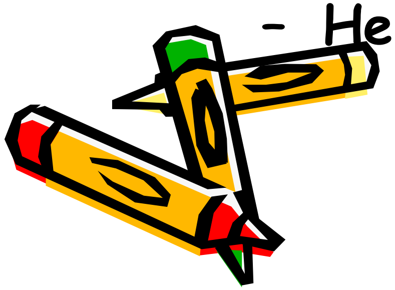
- A PO_2 aumentou significativamente em resposta ao iNO e ao aumento de IG.

Características da hipertensão pulmonar em neonatos pré- termo

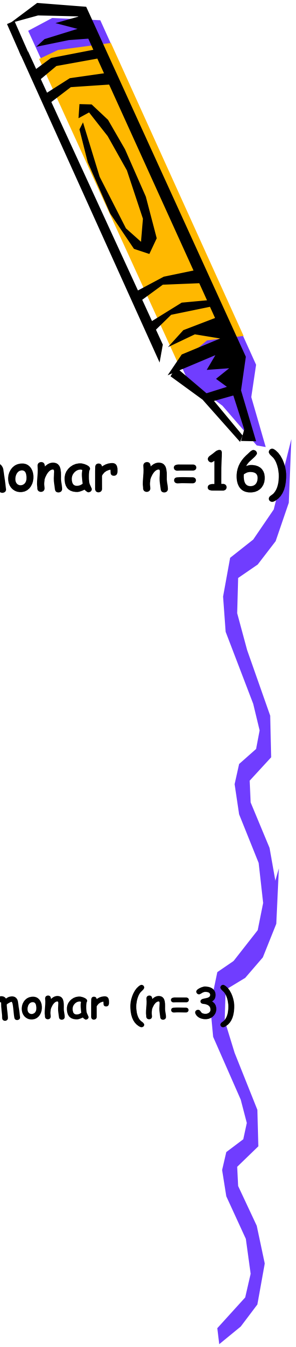


- Resultados

- 26,2% do RN com hipertensão pulmonar morreram.
- 4,1% dos RN do grupo controle morreram.
- Estão relacionados a morte em RN com hipertensão pulmonar:
  - Idade gestacional
  - Peso ao nascer
  - Apgar (1 min)
  - Sexo masculino
  - Sepse
  - Hipotensão sistêmica
  - Hemorragia intraventricular severa

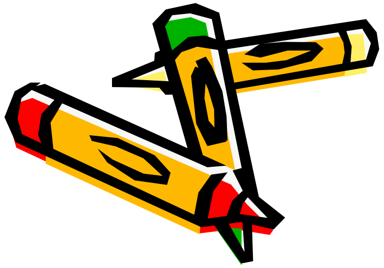


Características da hipertensão pulmonar em neonatos pré- termo

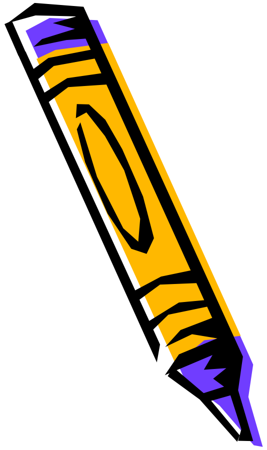


- Resultados

- Causas que levaram ao óbito (Grupo Hipertensão Pulmonar n=16) :
  - ≥ 30 semanas:
    - Hérnia diafragmática congênita (n=3)
    - Anomalia cromossomial (n=3)
    - Agenesia renal bilateral (n=1)
    - Enterocolite necrosante (n=1)
    - Encefalopatia neonatal (n=1)
    - Hidropsia (n=1)
  - Entre 26 e 29 semanas:
    - Seqüência rotura prematura de membranas-Hipoplasia pulmonar (n=3)
  - Entre 23 e 25 semanas:
    - SARA → Sepse (n=3)

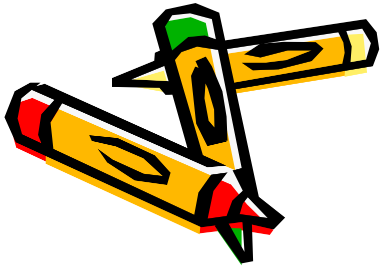


Características da hipertensão pulmonar em neonatos pré- termo

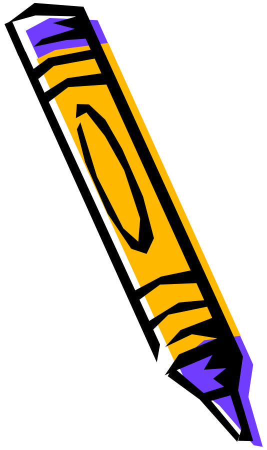


- Discussão

- Um estudo de coorte já realizado mostrou relação entre a baixa IG e tempo de bolsa rota prolongado e hipoplasia pulmonar (→SARA) e morte perinatal.
- O ensaio do "National Institute for Child Health and Human Development" demonstrou 57% de resposta ao uso de iNO em pré- termo com desordem respiratória, valor este semelhante ao encontrado neste estudo (65%), confirmando também a relação entre a resposta ao iNO e a IG e o peso ao nascer.
- Estudos em cordeiros mostraram que ventilação mecânica pode causar alterações na art. Pulmonar e que o baixa resposta ao iNO em prematuros extremos está relacionada a imaturidade da musculatura lisa respiratória, podendo-se inferir que o mesmo ocorre em RN humanos.

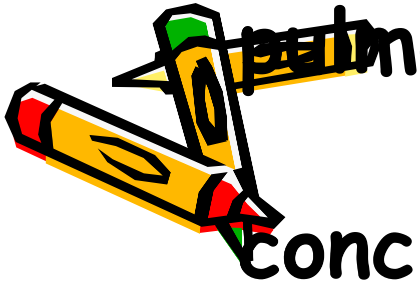


Características da hipertensão pulmonar em neonatos pré- termo

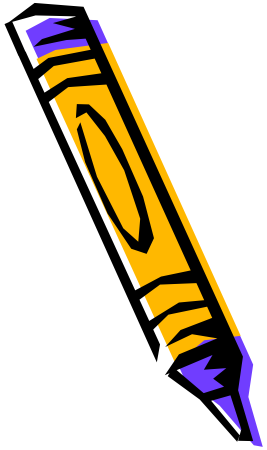


- Discussão

- A resposta ao iNO tanto em cordeiros quanto em RN é mais eficaz quando estes estão próximos ao termo, sendo seu uso sem valor em pré- termos extremos.
- As diferentes etiologias da hipertensão pulmonar também devem influenciar a resposta ao iNO, isto foi concluído comparando 3 estudos

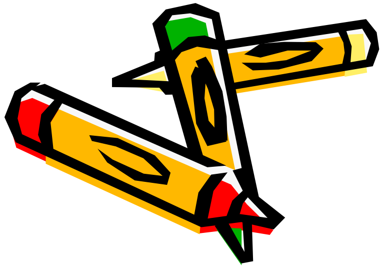


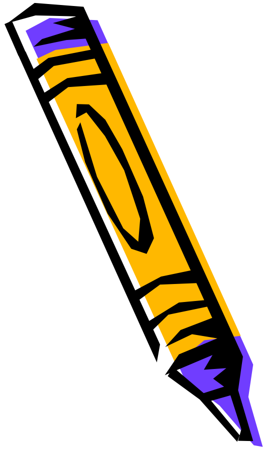
Características da hipertensão pulmonar em neonatos pré- termo



- Discussão

- Uma limitação deste estudo retrospectivo é que nem todas as crianças do grupo controle realizaram ecocardiograma para confirmar a ausência de hipertensão pulmonar.

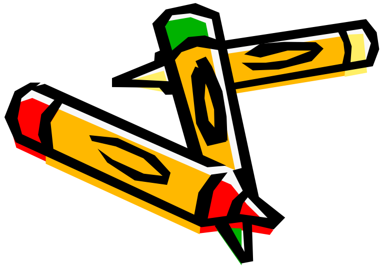




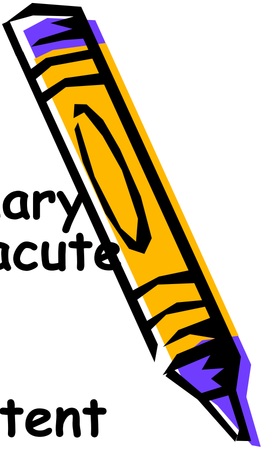
Características da hipertensão pulmonar em neonatos pré- termo

- Conclusão

- Baixo apgar de 5min, ruptura prematura de membrana, oligohidrâmnio, hipoplasia pulmonar e sepse estão relacionados a hipertensão pulmonar.
- A hipertensão pulmonar é um preditor de mortalidade independente em pré termo.
- Pré- termo com <29s são refratários ao uso de iNO, enquanto os ≥29s e >1000g ao nascer apresentam boa resposta ao iNO.
- Informações úteis para o entendimento e manejo de hipertensão pulmonar já documentada em pré- temos

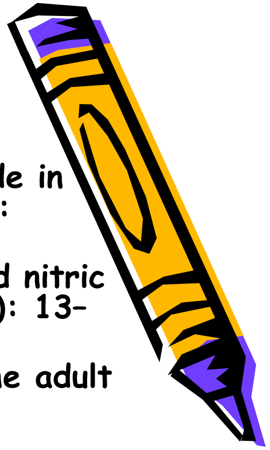


Referências do Artigo:

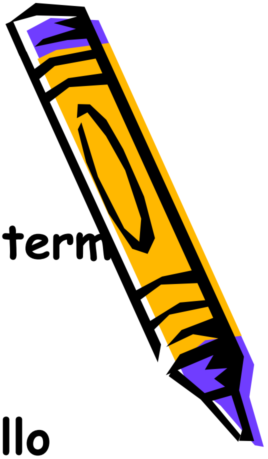


- Evans NJ, Archer LN. Doppler assessment of pulmonary artery pressure and extrapulmonary shunting in the acute phase of hyaline membrane disease. Arch Dis Child 1991; 66(1 Spec No): 6–11. | PubMed | ChemPort |
- Walther FJ, Benders MJ, Leighton JO. Title: Persistent pulmonary hypertension in premature neonates with severe respiratory distress syndrome. [see comment]. Pediatrics 1992; 90(6): 899–904. | PubMed | ChemPort |
- 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(9): 597–604. | Article |
- Roberts Jr JD, Fineman JR, Morin III FC, Shaul PW, Rimar S, Schreiber MD, The Inhaled Nitric Oxide Study Group *et al*. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. N Engl J Med 1997; 336(9): 605–610. | Article | PubMed | ISI | ChemPort |

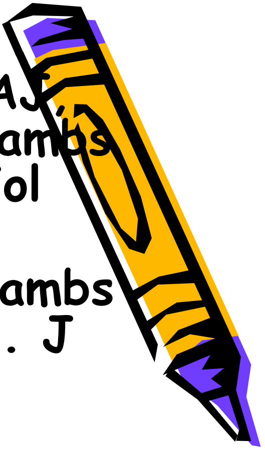
- Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL, Gerstmann DR, Labella JJ, Sardesai S *et al*. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: a randomised controlled trial. Lancet 1999; 354(9184): 1061–1065. | Article | PubMed | ChemPort |



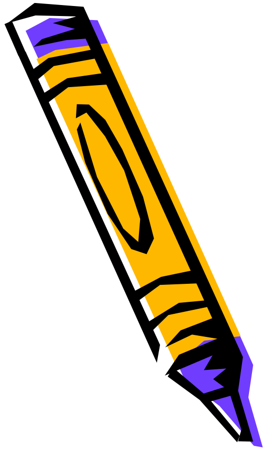
- Schreiber MD, Gin-Mestan K, Marks JD, Huo D, Lee G, Srisuparp P. Inhaled nitric oxide in premature infants with the respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2003; 349(22): 2099–2107. | Article | PubMed | ISI | ChemPort |
- Van Meurs KP, Wright LL, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Ball MB, Poole WK *et al*. Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure. N Engl J Med 2005; 353(1): 13–22. | Article | PubMed | ISI | ChemPort |
- Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1993; 328(6): 399–405. | Article | PubMed | ChemPort |
- Roze JC, Storme L, Zupan V, Morville P, Dinh-Xuan AT, Mercier JC. Echocardiographic investigation of inhaled nitric oxide in newborn babies with severe hypoxaemia. Lancet 1994; 344(8918): 303–305. | Article | PubMed | ChemPort |
- Kinsella JP, Parker TA, Galan H, Sheridan BC, Halbower AC, Abman SH. Effects of inhaled nitric oxide on pulmonary edema and lung neutrophil accumulation in severe experimental hyaline membrane disease. Pediatr Res 1997; 41(4 Pt 1): 457–463. | PubMed | ISI | ChemPort |
- Mourani PM, Ivy DD, Gao D, Abman SH. Pulmonary vascular effects of inhaled nitric oxide and oxygen tension in bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170(9): 1006–1013. | Article | PubMed |
- Ballard RA, Truog WE, Martin RJ, Ballard PL, Cnaan A, Merrill JD. Improved outcome with inhaled nitric oxide in preterm infants mechanically ventilated at 7–21 days of age. PAS. late breaker abstract no 2. 2006.
- Kinsella JP, Cutter GR, Walsh WF, Gerstmann DR, Bose CL, Hart C *et al*. Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. PAS. late breaker abstract no. 1, 2006.
- Watkins AM, West CR, Cooke RW. Blood pressure and cerebral haemorrhage and ischaemia in very low birthweight infants. Early Hum Dev 1989; 19(2): 103–110. | Article | PubMed | ISI | ChemPort |
- Skimming JW, Bender KA, Hutchison AA, Drummond WH. Nitric oxide inhalation in infants with respiratory distress syndrome. J Pediatr 1997; 130(2): 225–230. | Article | PubMed | ChemPort |
- Geary C, Whitsett J. Inhaled nitric oxide for oligohydramnios-induced pulmonary hypoplasia: a report of two cases and review of the literature. J Perinatol 2002; 22(1): 82–85. | Article | PubMed |



- Kabra NS, Kluckow MR, Powell J. Nitric oxide in preterm infant with pulmonary hypoplasia. Indian J Pediatr 2004; 71(5): 427–429. | PubMed |
- Kilbride HW, Thibeault DW. Neonatal complications of preterm premature rupture of membranes. Pathophysiology and management. Clin Perinatol 2001; 28(4): 761–785. | Article | PubMed | ChemPort |
- Winn HN, Chen M, Amon E, Leet TL, Shumway JB, Mostello D. Neonatal pulmonary hypoplasia and perinatal mortality in patients with midtrimester rupture of amniotic membranes--a critical analysis. [see comment]. Am J Obstet Gynecol 2000; 182(6): 1638–1644. | Article | PubMed | ChemPort |
- Acunas B, Greenough A, Dimitriou G, Gamsu H. Neonatal outcome following early onset preterm premature rupture of the membranes--a case controlled study. Turk J Pediatr 1999; 41(4): 429–436. | PubMed | ChemPort |
- Bhutani VK, Abbasi S, Weiner S. Neonatal pulmonary manifestations due to prolonged amniotic leak. Am J Perinatol 1986; 3(3): 225–230. | PubMed | ChemPort |
- Broth RE, Wood DC, Rasanen J, Sabogal JC, Komwilaisak R, Weiner S *et al*. Prenatal prediction of lethal pulmonary hypoplasia: the hyperoxygenation test for pulmonary artery reactivity. Am J Obstet Gynecol 2002; 187(4): 940–945. | Article | PubMed |

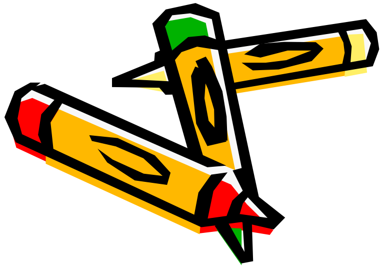


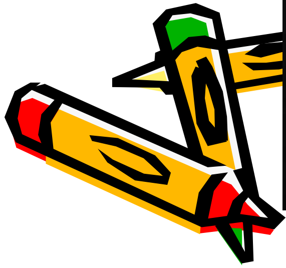
- Bland RD, Ling CY, Albertine KH, Carlton DP, MacRitchie AJ, Day RW *et al*. Pulmonary vascular dysfunction in preterm lambs with chronic lung disease. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2003; 285(1): L76–85. | PubMed | ChemPort |
- Morin III FC, Egan EA. Pulmonary hemodynamics in fetal lambs during development at normal and increased oxygen tension. J Appl Physiol 1992; 73(1): 213–218. | PubMed |
- Morin III FC, Egan EA, Ferguson W, Lundgren CE. Development of pulmonary vascular response to oxygen. Am J Physiol 1988; 254(3 Pt 2): H542–H546. | PubMed |
- Tiktinsky MH, Morin III FC. Increasing oxygen tension dilates fetal pulmonary circulation via endothelium-derived relaxing factor. Am J Physiol 1993; 265(1 Pt 2): H376–H380. | PubMed | ChemPort |
- Rasanen J, Wood DC, Debbs RH, Cohen J, Weiner S, Huhta JC. Reactivity of the human fetal pulmonary circulation to maternal hyperoxygenation increases during the second half of pregnancy: a randomized study. Circulation 1998; 97(3): 257–262. | PubMed | ChemPort |
- Barrington KJ, Finer NN. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants.[update of Cochrane Database Syst Rev. 2001;(3):CD000509; PMID: 11686963]. [Review] [31 refs]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001; (4): CD000509.



Consultem:

- *Hipertensão pulmonar no recém-nascido*
- Autor(es): Cleide Suguihara (EUA). Realizado por Paulo R. Margotto
- *Uso do óxido nítrico no recém-nascido pré-termo*
- Autor(es): Shahnaz Duara (EUA).Realizado por Paulo R Margotto
- *Uso do óxido nítrico inalado no recém-nascido pré-termo na prevenção da displasia broncopulmonar e lesão cerebral*
- Autor(es): Kinsella JO et al; Ballard RA et a; Sartk ARl. Resumido por Paulo R. Margotto



OBRIGADO!!!